



Farmacopea Argentina

SÉPTIMA EDICIÓN

SEGUNDO SUPLEMENTO

**FARMACOPÉA
ARGENTINA**

SÉPTIMA EDICIÓN

SEGUNDO SUPLEMENTO



Ministerio de Salud

ANMAT
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

**FARMACOPEA
ARGENTINA**

SÉPTIMA EDICIÓN

SEGUNDO SUPLEMENTO

Presidente de la Nación
Dr. Alberto Fernández

Jefe de Gabinete de Ministros
Ing. Agustín Rossi

Ministra de Salud
Dra. Carla Vizzotti

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Dr. Manuel Limeres

Participaron en el Segundo Suplemento de la Séptima Edición

FARMACOPEA ARGENTINA
COMISIÓN PERMANENTE

PRESIDENTE

Dr. Manuel Rodolfo Limeres

DIRECTOR EJECUTIVO

Dr. Marcelo Alberto Carignani

VOCALES

Dr. Daniel Alberto Allemandi

Dr. Arnaldo Luis Bandoni

Dr. Roberto Diez

Dr. Gabriel Gutkind

Dra. Marcela Raquel Longhi

Dra. Silvia Edith Lucangioli

Dr. Rubén Hilario Manzo

Dr. Gustavo Marin

Dr. Gabriel Mato

Dr. Marcelo Carlos Nacucchio

Dra. María Eugenia Olivera

Dr. Edgardo Poskus

Lic. Pablo Mauricio Quiroga

Bioq. Sergio Adrián Téves

Dr. Norberto Antonio Terragno

Dra. Catalina van Baren

Farm. Elbio Antonio Saidman

Dr. Marcelo Wagner

SECRETARÍA TÉCNICA

Farm. Melina Isabel Assalone

Farm. María Celeste De Angelis

SECRETARÍA LEGAL

Dra. María Gabriela Gamboa

SECRETARÍA ADMINISTRATIVA

Natalia Romina Gonzalez

35. Caracterización de sólidos cristalinos y parcialmente cristalinos por difracción de rayos X de polvos

Dal Mas, Melina Andrea; Amore, Sandra; Carbonio, Raul; Cuffini, Silvia; Di Salvo, Florencia; Faccio, Ricardo; Faudone, Sonia; Germanier, Alejandro; Martinez, Valeria; Mirakian, Nadia; Rustan, Marcelo; Suarez, Sebastián; Vega, Daniel

1027. Buenas prácticas de elaboración de preparaciones farmacéuticas en farmacias oficiales y aspectos relacionados a su calidad
Olivera, M. Eugenia; Manzo, Rubén; Bustos Fierro, Carolina; Falcón, Perla; Quinteros, Daniela; Quiroga, Eduardo

1028. Calidad por diseño aplicado al desarrollo de productos farmacéuticos
Calandri, Daniela Elisa; Dobovsek, Martín; Luciani, Carolina; Rigo, María Verónica; Sánchez, María Florencia

1092. Métodos alternativos al uso de animales con fines regulatorios
Asprea, Marcelo; Caturini, Eduardo Daniel; Gorzalczany, Susana; Lammer, Mónica; Pérez Damonte, Silvia; Saborido, Mariano Diego

1094. Nanotecnología aplicada en especialidades medicinales
Canil, Ana Laura; Carvalho, Paola Lidia; Cid, Victoria; Cladouchos, María Laura; Freire, Karla Ailén; Llauro, Verónica; Rinaldi, Ana Laura; Rodríguez, Yanina; Sordelli, Alina; Villar, Nadia Soledad; Zaccardo, Regina Francesca

1115. Procedimientos para muestreo de materias primas, materiales de partida, materiales de acondicionamiento y productos en todas las etapas de elaboración
Sánchez, Eduardo; Segall, Adriana; Vicario, Alicia; Vilches, Ana Paula

Revisión e internalización de documentos del International Council for Harmonisation of

Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Ayan, Hernán; Cid, María Victoria; Dal Mas, Melina Andrea; Goncebat, Guido; Gorosnik, Adriana; Gruc, Olga; Ianuzzo, María Pía; López Cepero, Verónica; López de Volder, Agustina; Lucangioli, Silvia; Mandrile, Alejandra; Martinka, Evelyn; Nudelman, Norma; Pilatti, Carina; Quiroga, Pablo; Ramirez Rigo, Verónica; Robledo, Belén; Saidman, Elbio; Tamasi, Diego

Monografías de Materias Primas y Productos Terminados

Abba, Ana Carolina; Alarcón, Gabriela; Álvarez, María del Pilar; Ascoy, Mirtha; Balanian, Silvia; Berndt, Sandra; Bitonte, Lucía; Calvete, Javier; Canil, Ana Laura; Cerra, Héctor; Dal Mas, Melina Andrea; De Zan, María Mercedes; Di Bello, Carolina; Fornales, Alejandra; Garber Cohen, Iona Patricia; García, Marcela Isabel; Garnero, Claudia; Gomez, Matías; Gonzalez, Soledad; Gonzalez Vidal, Noelia; Guffanti, Lucrecia; Iacono, Rubén; Iglesias, Sergio; Induni, Andrea; Jimenez Kairuz, Álvaro Federico; López Cepero, Verónica; Magariños, María del Carmen; Maggio, Rubén; Montull, Laura; Ortega, Claudia; Pioli, Verónica; Poskus, Edgardo; Prado, Héctor; Quiroga, Pablo; Ricchiuti, Andrea; Rinaldi, Ana Laura; Saavedra, Marina Rocío; Schefer, Natalia; Saint Martin, Eduardo; Sakson, Mario; Santiesteban, Raquel; Saratsián Ana Karina; Segall, Adriana; Stagnaro, Stella; Telli, Herminia; Tombari, Dora; Valdez, Silvina; Vázquez, Ana; Verón, Leonardo; Villar, Nadia Soledad; Zini, Elvira; Zoppi, Ariana

Participación por parte de Argentina en grupo *ad hoc* Farmacopea MERCOSUR

Assalone, Melina Isabel; De Angelis, María Celeste; García, Marcela Isabel; Rossi, Marina; Villar, Nadia Soledad

FARMACOPEA ARGENTINA

SÉPTIMA EDICIÓN

SEGUNDO SUPLEMENTO

ÍNDICE GENERAL

Consideraciones Generales Actualización

Métodos Generales de Análisis

- <22> - Apariencia de la solución MERCOSUR
- <35> - Caracterización de sólidos cristalinos y parcialmente cristalinos por difracción de rayos x de polvo (DRXP)
- <100> - Cromatografía MERCOSUR - Actualización
- <120> - Determinación de agua MERCOSUR - Actualización
- <170> - Determinación de la rotación óptica MERCOSUR - Actualización
- <210> - Determinación del contenido extraíble del envase ICH - Actualización parcial
- <250> - Determinación del pH Actualización
- <260> - Determinación del rango o temperatura de fusión MERCOSUR - Actualización
- <270> - Determinación del residuo de ignición (cenizas sulfatadas) MERCOSUR - Actualización
- <301> - Electroforesis capilar ICH
- <330> - Ensayo de endotoxinas bacterianas ICH - Actualización
- <460> - Espectrofotometría infrarroja MERCOSUR - Actualización
- <560> - Límite de cloruro y sulfato MERCOSUR - Actualización
- <570> - Límite de N, N - dimetilanilina MERCOSUR - Actualización
- <680> - Pérdida por secado MERCOSUR - Actualización
- <745> - Vacunas de uso humano MERCOSUR - Actualización
- <780> - Volumetría MERCOSUR - Actualización

Textos de información general

- <1027> - Buenas prácticas de elaboración de preparaciones farmacéuticas en farmacias oficiales y aspectos relacionados a su calidad Actualización - Cambio de nombre
- <1028> - Calidad por diseño aplicado al desarrollo de productos farmacéuticos
- <1033> - Cuidados paliativos
- <1040> - Estudios de estabilidad ICH - Actualización
- <1092> - Métodos alternativos al uso de animales con fines regulatorios
- <1094> - Nanotecnología aplicada en especialidades medicinales
- <1115> - Procedimientos para muestreo de materias primas, materiales de partida, materiales de acondicionamiento y productos en todas las etapas de elaboración

Monografías de Materias Primas

Biperideno, Clorhidrato de Actualización
 Bisacodilo
 Bromazepam
 Citalopram, Bromhidrato de
 Domperidona
 Doxorubicina , Clorhidrato de Actualización
 Fenilefrina, Clorhidrato de
 Fluoxetina, Clorhidrato
 Fluticasona, Propionato de
 Insulina Humana Recombinante Actualización –
Cambio de nombre
 Isoniazida Actualización
 Lidocaína Actualización
 Lidocaína, Clorhidrato de Actualización
 Maltosa
 Metronidazol
 Metronidazol, benzoato de
 Naproxeno
 Oxígeno 93 por ciento
 Pilocarpina, Clorhidrato de Actualización
 Piridoxina, Clorhidrato de Actualización
 Tartárico, ácido

Monografías de producto terminado

Doxorubicina, Clorhidrato de
 Solución inyectable
 para Inyección Actualización
 Haloperidol,
 Solución inyectable
 Isoniazida
 Comprimidos Actualización
 Lidocaína, Clorhidrato de
 Solución inyectable Actualización
 Solución Tópica Actualización
 Midazolam,
 Solución Inyectable

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 farmacotécnicos, 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 en cada nueva publicación, volumen o suplemento, una “*Actualización*” y reemplaza en su totalidad al publicado en el primer volumen de la Séptima Edición.

Armonizaciones

La Farmacopea Argentina interviene activamente en varios grupos de trabajo de armonización farmacopeica.

Los documentos farmacopeicos que debajo del título como subíndice dicen MERCOSUR, corresponden a aquellos documentos que han sido armonizados en el ámbito del subgrupo *ad hoc* de la Farmacopea Mercosur. Los mismos corresponden a los textos tal cual han sido armonizados, ya que los mismos son de carácter vinculante para los Países Miembro del MERCOSUR. Por este motivo, pueden presentar un formato ligeramente diferente al del resto de los documentos compendiados en esta farmacopea.

Los documentos farmacopeicos que debajo del título como subíndice dicen ICH, corresponden a aquellos documentos armonizados en el ámbito del *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* que la Farmacopea Argentina ha adoptado en su versión en español, basándose en los textos publicados en alguna de las farmacopeas que forman parte de este grupo y que han sido armonizados por el Pharmacopeial Discussion Group PDG y adoptados por el grupo de trabajo de ICH.

Cuando dentro de un texto armonizado y adoptado por esta farmacopea, se encuentran párrafos que correspondan a atributos particulares propios de esta farmacopea y que no forman parte del texto armonizado, los mismos se señalarán entre los siguientes símbolos ▲▲. El texto

agregado tiene como sentido ampliar el texto armonizado sin contradecirlo.

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.N.A.M.E. 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 aquella equivalente reconocida por esta Farmacopea.

Sustancias auxiliares

Se denomina *Sustancia auxiliar* a cualquier sustancia incorporada a las preparaciones oficiales, tales como colorantes, conservantes y 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 Nomenclature of 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 cristallizador, 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.

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 ± 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 descriptos en esta Farmacopea, se deberá cumplir estrictamente con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

La utilización de las siguientes expresiones se refiere 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.

Deseccador: 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 ± 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 periodo 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 ± 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 descriptas. 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

deseccación 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, descriptos 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 INFORMACIÓN 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*.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 refiere 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, delicuescencia 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 refiere 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 ocasionará 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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_v</i>	candela	cd

Unidades utilizadas con el SI

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

Múltiplos y submúltiplos decimales de las unidades

Factor	Prefijo	Símbolo	Factor	Prefijo	Símbolo
10^{18}	exa	<i>E</i>	10^{-1}	deci	<i>d</i>
10^{15}	peta	<i>P</i>	10^{-2}	centi	<i>c</i>
10^{12}	tera	<i>T</i>	10^{-3}	mili	<i>m</i>
10^9	giga	<i>G</i>	10^{-6}	micro	μ
10^6	mega	<i>M</i>	10^{-9}	nano	<i>n</i>
10^3	kilo	<i>k</i>	10^{-12}	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	ν	uno por metro	1/m	m^{-1}		
Longitud de onda	λ	micrómetro	μm	10^{-6}m		
		nanómetro	Nm	10^{-9}m		
Frecuencia	ν	hertz	Hz	s^{-1}		
Área	A, S	metro cuadrado	m^2	m^2		
Volumen	V	metro cúbico	m^3	m^3		1 mL = $1\text{ cm}^3 = 10^{-6}\text{m}^3$
Densidad (concentración de masa)	ρ	kilogramo por metro cúbico	kg/m^3	kg m^{-3}		1 g/mL = $1\text{ g}/\text{cm}^3 = 10^3\text{kg}/\text{m}^3$
Velocidad	v	metro por segundo	m/s	m s^{-1}		
Fuerza	F	newton	N	m kg s^{-2}		1 dina = $1\text{ g cm s}^{-2} = 10^{-5}\text{N}$ 1 kp = 9,80665 N
Presión	P	pascal	Pa	$\text{m}^{-1}\text{ kg s}^{-2}$	N m^{-2}	1 dina/cm $^2 = 10^{-1}\text{Pa} = 10^{-1}\text{ N m}^{-2}$ 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
						1 P = $10^{-1}\text{ Pa s} = 10^{-1}\text{ N s m}^{-2}$ 1 cP = 1 mPa s
Viscosidad absoluta	η	pascal segundo	Pa s	$\text{m}^{-1}\text{ kg s}^{-1}$	N s m^{-2}	
Viscosidad cinemática	ν	metro cuadrado por segundo	m^2/s	$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$	$\text{Pa s m}^3 \text{kg}^{-1}$ N m s kg^{-1}	1 St = $1\text{ cm}^2 \text{s}^{-1} = 10^{-4}\text{ m}^2 \text{s}^{-1}$
Energía	W	joule	J	$\text{m}^2 \text{kg s}^{-2}$	N m	1 erg = $1\text{ cm}^3 \text{g s}^{-2} = 1\text{ dina cm} = 10^{-1}\text{ J}$ 1 cal = 4,1868 J
Potencia (flujo de radiación)	P	watio	W	$\text{m}^2 \text{kg s}^{-3}$	N m s^{-1} J s^{-1}	1 erg/s = $1\text{ dina cm s}^{-1} = 10^{-7}\text{ W} = 10^{-7}\text{ N m s}^{-1} = 10^{-7}\text{ J s}^{-1}$
Dosis absorbida (energía radiante)	D	gray	Gy	$\text{m}^2 \text{s}^{-2}$	J kg^{-1}	1 rad = 10^{-2} Gy
Potencial eléctrico	U	volt	V	$\text{m}^2 \text{kg s}^{-3} \text{A}^{-1}$	W A^{-1}	

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

(fuerza electromotriz)					
Resistencia eléctrica	R	ohm	Ω	$\text{m}^2 \text{ kg s}^{-3} \text{ A}^{-2}$	V A^{-1}
Cantidad de electricidad	Q	coulomb	C	A s	
Actividad de un radionucléido	A	becquerel	Bq	s^{-1}	$1 \text{ Ci} = 37 \times 10^9 \text{ Bq} = 37 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$
Concentración molar	M	molaridad	mol/dm^3	10^3 mol m^{-3}	$1 \text{ mol/L} = 1 \text{ M} = 1 \text{ mol/dm}^3 = 10^3 \text{ mol m}^{-3}$

MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS

22. APARIENCIA DE LA SOLUCIÓN MERCOSUR

Definición - A los efectos de este capítulo, el color se puede definir como la percepción o la respuesta subjetiva de un observador al estímulo objetivo de energía radiante en el espectro visible que se extiende en el intervalo de longitudes de onda de 400 nm a 700 nm. El color percibido es una función de tres variables: las propiedades espectrales del objeto, tanto absorbentes como reflectantes; las propiedades espectrales de la fuente de iluminación; y las características visuales del observador.

Se dice que dos objetos poseen colores iguales para una fuente específica de iluminación cuando un observador no puede detectar una diferencia de color. Cuando un par de objetos presenta colores iguales, con una fuente de iluminación y no con otra, constituyen un par metamérico. El color de dos objetos es igual para todas las fuentes de iluminación si los espectros de absorción y de reflectancia de los dos objetos son idénticos.

El acromatismo o falta de color es un extremo de cualquier escala de color para la transmisión de luz. Esto implica la ausencia completa de color y, en consecuencia, el espectro visible del objeto carece de absorbancias. A efectos prácticos, el observador en este caso percibe poca o ninguna absorción en el espectro visible.

Atributos del Color - Como la sensación de color tiene un componente subjetivo y otro objetivo, el color no puede describirse exclusivamente en términos espectrofotométricos. Por lo tanto, los atributos comunes del color no pueden corresponder uno a uno con la terminología espectral.

Por lo general se utilizan tres atributos para identificar un color: (1) el matiz, o la cualidad según la cual una familia de colores se distingue de otra, como por ejemplo rojo, amarillo, azul, verde y términos intermedios; (2) el valor, o la cualidad que distingue un color claro de uno oscuro; y (3) la cromaticidad, o la cualidad que distingue un color fuerte de uno débil, o el grado en el cual un color difiere de un gris del mismo valor.

Los tres atributos del color se pueden utilizar para definir un espacio de color tridimensional, en el cual se ubica cualquier color por sus coordenadas. El espacio de color elegido es visualmente uniforme si la distancia geométrica entre dos colores en el espacio de color es directamente una medida de la distancia del color entre ellos. A menudo se eligen coordenadas cilíndricas por conveniencia. Los puntos a lo largo del eje longitudinal representan valores del oscuro al claro o del negro al blanco y poseen un matiz indeterminado y ninguna cromaticidad. Centrándose en una sección transversal perpendicular al eje del valor, el matiz se determina por el ángulo con respecto al eje longitudinal y la cromaticidad se determina por la

distancia desde el eje longitudinal. Los matices rojos, amarillos, verdes, azules, morados e intermedios están dados por diferentes ángulos. Los colores a lo largo de un radio de una sección transversal tienen el mismo matiz, que se convierte en un matiz más intenso a medida que se aleja. Por ejemplo, el agua incolora o acromática tiene un matiz intermedio, valor alto y ninguna cromaticidad.

Si se agrega un soluto de color, el agua adopta un matiz específico. A medida que se agrega más soluto, el color se torna más oscuro, más intenso, o más profundo; es decir, generalmente la cromaticidad aumenta y el valor disminuye. Sin embargo si el soluto es de color neutro, es decir, gris, el valor disminuye, no se observa un aumento en la cromaticidad y el matiz permanece indeterminado.

Las mediciones espectroscópicas de laboratorio pueden convertirse en mediciones de los tres atributos de color.

Cuando dos objetos difieren significativamente en matiz, resulta difícil decidir cuál tiene mayor cromaticidad. Esto señala la importancia de elegir un estándar de comparación lo más parecido posible al color de la muestra, especialmente para los atributos de matiz y cromaticidad.

Determinación de Color y Estándares - La percepción del color y de la igualdad de colores depende de las condiciones de observación e iluminación. Las determinaciones deben hacerse usando iluminación difusa y uniforme bajo condiciones que reduzcan al mínimo las sombras y la reflectancia no espectral. La superficie de los polvos debe alisarse con presión suave para que puedan presentar una superficie plana sin irregularidades. Los líquidos deben compararse en tubos para comparación de color iguales, contra un fondo blanco. Si se descubre que los resultados varían con la iluminación, se considerarán correctos los valores obtenidos con luz de día natural o artificial. En lugar de la determinación visual puede emplearse un método instrumental apropiado.

Los colores de los estándares deben ser lo más parecidos posibles a los de las muestras de prueba para cuantificar las diferencias de color. Los estándares para materiales opacos están disponibles como conjuntos de muestras indicadoras de color que se disponen en un espacio visualmente uniforme. Estándares para comparaciones de color de líquidos, identificados mediante una letra, se pueden preparar según la Tabla Líquidos de comparación adjunta. Para preparar el líquido de comparación requerido, pipetear y transferir los volúmenes prescritos de las soluciones de prueba colorimétricas [ver en *Soluciones Colorimétricas* (SC) en la sección *Reactivos y Soluciones*] y agua en uno de los recipientes para comparación y mezclar la solución en el recipiente. Hacer la comparación

según se indica en la monografía individual, bajo las condiciones de observación previamente descritas. Los líquidos de comparación u otras combinaciones

de las soluciones colorimétricas pueden emplearse en concentraciones muy bajas para medir desviaciones del acromatismo.

Tabla. Líquidos de comparación.

Líquido de Comparación	Partes de Cloruro Cobaltoso (SC)	Partes de Cloruro Férrico (SC)	Partes de Sulfato Cúprico (SC)	Partes de Agua
A	0,1	0,4	0,1	4,4
B	0,3	0,9	0,3	3,5
C	0,1	0,6	0,1	4,2
D	0,3	0,6	0,4	3,7
E	0,4	1,2	0,3	3,1
F	0,3	1,2	0,0	3,5
G	0,5	1,2	0,2	3,1
H	0,2	1,5	0,0	3,3
I	0,4	2,2	0,1	2,3
J	0,4	3,5	0,1	1,0
K	0,5	4,5	0,0	0,0
L	0,8	3,8	0,1	0,3
M	0,1	2,0	0,1	2,8
N	0,0	4,9	0,1	0,0
O	0,1	4,8	0,1	0,0
P	0,2	0,4	0,1	4,3
Q	0,2	0,3	0,1	4,4
R	0,3	0,4	0,2	4,1
S	0,2	0,1	0,0	4,7
T	0,5	0,5	0,4	3,6

35. CARACTERIZACIÓN DE SÓLIDOS CRISTALINOS Y PARCIALMENTE CRISTALINOS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO (DRXP)

Toda fase cristalina de una sustancia determinada produce un patrón característico de difracción de rayos X. Los patrones de difracción (o difractogramas) se pueden obtener a partir de un material cristalino orientado aleatoriamente, compuesto de partículas cristalinas o fragmentos de cristal de tamaño finito. Principalmente, es posible obtener tres tipos de información de un patrón de difracción de polvos: la posición angular de las líneas de difracción (dependiendo de la geometría y el tamaño de la celda unidad del material cristalino), las intensidades de las líneas de difracción (dependiendo principalmente del tipo y arreglo de los átomos y de la orientación preferencial de las partículas cristalinas dentro de la muestra) y los perfiles de las líneas de difracción (dependiendo de la resolución instrumental, el tamaño de cristalita/las partículas cristalinas, el grado de empaque/presión ejercida durante la preparación de la muestra y el espesor de la muestra).

Los experimentos que arrojan posiciones angulares e intensidades de las líneas de difracción se pueden utilizar para aplicaciones como el análisis cualitativo de las fases sólidas (por ejemplo, la identificación de las fases cristalinas) y el análisis cuantitativo de las fases de materiales cristalinos. También se puede hacer un cálculo de las fracciones amorfas y cristalinas, entre otras aplicaciones de la técnica.¹

La difracción de rayos X de polvo (DRXP) ofrece como ventaja sobre otros métodos de análisis, el ser no destructivo (el único procedimiento que se aplica a la muestra para garantizar orientación aleatoriamente de la misma, se limita habitualmente a una molienda). Las investigaciones por DRXP se pueden efectuar también bajo condiciones *in situ* en muestras expuestas a condiciones no ambientales, tales como, altas o bajas temperaturas y diferentes condiciones de humedad.

PRINCIPIOS

La difracción de rayos X (DRX) resulta de la interacción entre los rayos X y los electrones de los

átomos. Dependiendo del ordenamiento atómico, pueden ocurrir interferencias a partir de los rayos X dispersados elásticamente; estas interferencias son constructivas, cuando la diferencia de recorrido entre dos ondas difractadas de rayos X es un múltiplo entero de la longitud de onda.

Esta condición selectiva está descrita por la ecuación de Bragg, llamada también ley de Bragg (ver Figura 1):

$$2d_{hkl}\sin\theta_{hkl} = n\lambda$$

La longitud de onda, λ , de los rayos X es del mismo orden de magnitud que la distancia entre planos sucesivos de la red cristalina, o d_{hkl} (también llamada espaciado- d). θ_{hkl} es el ángulo entre el rayo incidente y la familia de planos reticulares, y $\sin\theta_{hkl}$ es inversamente proporcional a la distancia entre planos cristalinos sucesivos o espaciado- d .

La dirección y espaciado de los planos, con referencia a los ejes de la celda unidad, están definidos por los índices de Miller $\{hkl\}$. Estos índices son los valores recíprocos, reducidos al número entero inmediatamente inferior, de las intersecciones que realiza un plano con los ejes de la celda unidad. Las dimensiones de la celda unidad están dadas por las longitudes a , b , c y los ángulos entre ellas, α , β y γ .

El espaciado interplanar para un conjunto específico de planos paralelos hkl , se indica por d_{hkl} . Cada una de estas familias de planos puede presentar órdenes de difracción mayores cuando los valores d para las familias de planos relacionados nh , nk , nl son reducidos por el factor $1/n$ (siendo n un número entero: 2, 3, 4, etc.).

Cada conjunto de planos en un cristal tiene un ángulo de difracción de Bragg correspondiente, θ_{hkl} , asociado con él (para una λ específica).

En una muestra de polvo policristalina, en cualquier ángulo θ_{hkl} , siempre hay partículas cristalinas en una orientación tal, que permite la difracción de acuerdo con la ley de Bragg.²

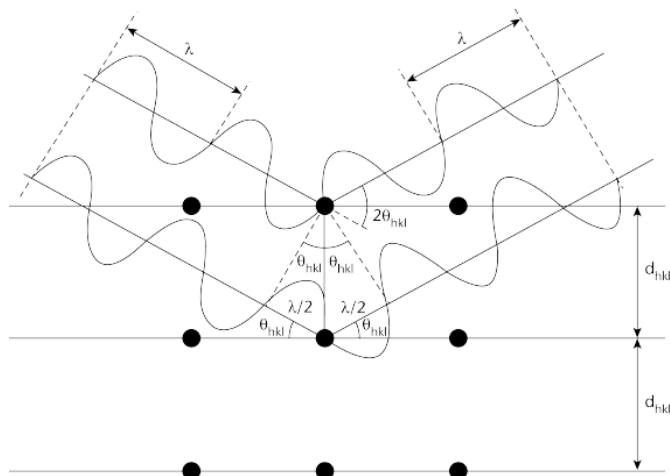


Figura 1. Difracción de rayos X por un cristal, de acuerdo con la ley de Bragg.

Para una longitud de onda de rayos X determinada, las posiciones de los picos de difracción (también conocidos como “líneas”, “reflexiones” o “reflexiones de Bragg”) son características de la red cristalina (espaciamentos- d), sus intensidades teóricas dependen del contenido de la celda unidad cristalográfica (naturaleza y posiciones de los átomos) y los perfiles de las líneas dependen de la perfección y extensión de la red cristalina. Bajo estas condiciones, el pico de difracción tiene una intensidad finita que depende del arreglo atómico, tipo de átomos, desplazamiento térmico e imperfecciones estructurales, así como también, de las características del instrumento.

La intensidad depende de muchos factores, tales como el factor de estructura, la temperatura, la polarización, la multiplicidad y el factor de Lorentz y de la microabsorción.

Las principales características de los perfiles de las líneas de difracción son: posición 2θ , altura del pico, área del pico y forma del pico (caracterizada, por ejemplo, por el ancho o asimetría del pico, o por una función analítica o representación empírica). Un ejemplo de patrones de polvo obtenido para cinco fases sólidas diferentes de una sustancia se presenta en la *Figura 2*.

Además de los picos de difracción, un experimento de difracción de rayos X genera también un ruido de fondo más o menos uniforme sobre el cual se superponen los picos. Aparte de la preparación de la muestra, otros factores contribuyen al ruido de fondo, por ejemplo, el portamuestras, la dispersión difusa del aire, la muestra y el equipo, y otros parámetros instrumentales como el ruido del detector y la radiación general del tubo de rayos X. La relación señal-ruido puede aumentarse minimizando el ruido de fondo y escogiendo tiempos de exposición prolongados.

INSTRUMENTO

Configuración del instrumento

Los experimentos de difracción de rayos X generalmente se efectúan usando difractómetros de polvo o cámaras de polvo.

Un difractómetro de polvo por lo general consta de cinco partes principales: una fuente de rayos X; el sistema óptico del haz incidente, el cual puede efectuar la monocromatización, filtrado, colimación y enfoque o paralelización del haz; y un detector. También se requieren sistemas de recolección y procesamiento de datos, que, por lo general, están incluidos en los equipos modernos de medición de difracción.

Dependiendo del tipo de análisis que se va a efectuar (identificación de fases, análisis cuantitativo, determinación de los parámetros de red, etc.) se requieren diferentes configuraciones y niveles de desempeño del instrumento de DRXP. Los instrumentos más simples para medir los patrones de difracción de polvo son las cámaras de polvo. El reemplazo de la película fotográfica, como método de detección, por los detectores fotónicos, ha llevado al diseño de difractómetros en los cuales el arreglo geométrico del sistema óptico no hace un enfoque real sino un paraenfoque, tal como ocurre en la geometría de Bragg-Brentano.

La configuración de Bragg-Brentano es la geometría más frecuentemente usada actualmente y por lo tanto, se describe aquí brevemente.

Un instrumento dado puede proporcionar una geometría $\theta/2\theta$ horizontal o vertical o una geometría θ/θ vertical.

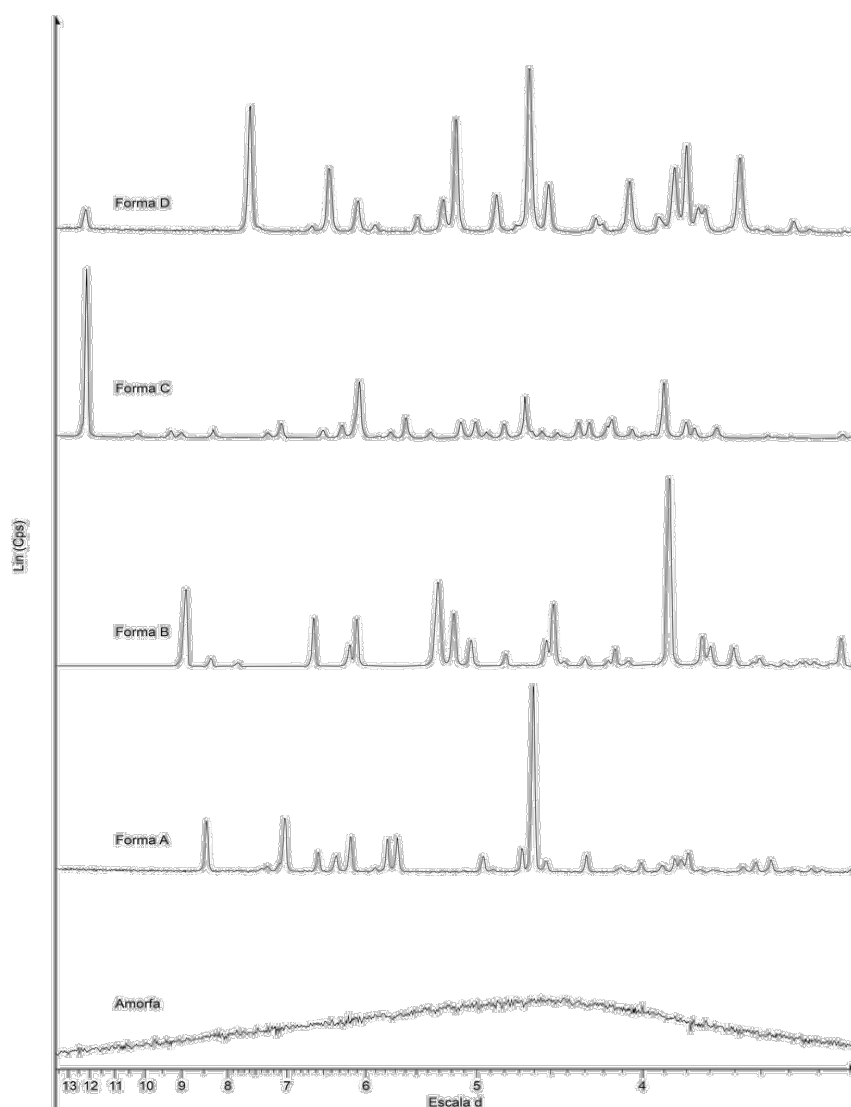


Figura 2. Patrones de difracción de rayos X sobre polvo obtenidos para cinco fases sólidas diferentes de una sustancia (las intensidades están normalizadas).

Para ambas geometrías, el haz incidente de rayos X forma un ángulo θ con el plano de superficie de la muestra, y el haz de rayos X difractado forma un ángulo 2θ con la dirección del haz de rayos X incidente (un ángulo θ con el plano de la superficie de la muestra). En la *Figura 3* se representa un ejemplo del arreglo geométrico básico. El haz de radiación divergente del tubo de rayos X (también llamado haz primario) pasa a través de una rendija Soller (conjunto de colimadores de placas paralelas denominado comúnmente como *Soller slit*) y de una ranura de divergencia, y finalmente ilumina la superficie plana de la muestra. Todos los rayos difractados por las partículas cristalinas adecuadamente orientadas en la muestra en un

ángulo de 2θ , convergen en una línea en la ranura receptora. Un segundo grupo de colimadores de placas paralelas y una ranura de dispersión se pueden colocar tanto detrás o delante de la ranura receptora; la ranura receptora comúnmente se emplea únicamente cuando se aplica un modo de medición 0D (detector 0D). Los ejes de la línea del foco y de la ranura receptora están a igual distancia del eje del goniómetro. Los rayos X se registran con un detector de radiación, entre lo que se empleaban más comúnmente, se encuentran los contadores de centelleo, o detector detectores de gas sellado. Sin embargo, actualmente lo que se utiliza es un detector de estado sólido sensible a la posición, o detectores híbridos de contador de fotones. El montaje de la

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

ranura receptora y el detector se acoplan y se mueven tangencialmente al círculo de enfoque. Para barridos $\theta/2\theta$ el goniómetro hace rotar la muestra sobre el mismo eje que el detector, pero a la mitad de la velocidad de rotación, en un movimiento $\theta/2\theta$. De esa manera, la superficie de la muestra permanece tangencial al círculo de enfoque. El colimador de placas paralelas (*Soller slit*) limita la divergencia axial del haz y por lo tanto, controla parcialmente la forma del perfil de la línea difractada.

Es posible también utilizar un difractómetro en modo de transmisión. La ventaja de esta tecnología es que disminuye los efectos debidos a la orientación preferencial. En ese caso, se puede emplear un capilar de aproximadamente 0,5 a 2 mm de espesor para cantidades pequeñas de muestra.

Radiación de Rayos X

En el laboratorio, los rayos X se obtienen mediante el bombardeo a un ánodo metálico con electrones emitidos por efecto termoiónico y acelerados en un campo eléctrico fuerte (usando un generador de alto voltaje). La mayor parte de la energía cinética de los electrones, se convierte en calor, lo cual limita la potencia de los tubos y requiere un enfriamiento eficaz del ánodo. Con el uso de ánodos rotatorios y sistemas ópticos de rayos X se puede obtener un aumento de 20 a 30 veces en brillantez. Como alternativa, se pueden producir fotones de rayos X en instalaciones a gran escala (sincrotrón).

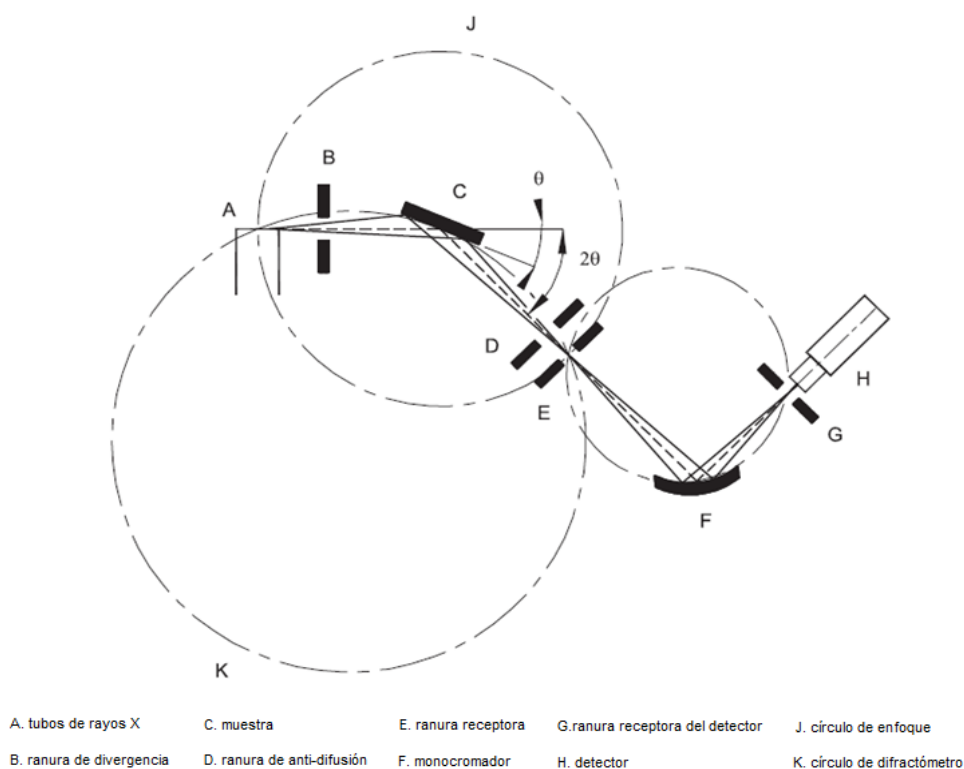


Figura 3. Arreglo geométrico de la geometría de paraenfoco de Bragg-Brentano.

El espectro emitido por un tubo de rayos X que funciona a un voltaje suficiente, consta de un fondo continuo de radiación policromática (radiación blanca o de Bremsstrahlung) y una radiación característica adicional que depende del tipo de ánodo. En general, sólo esta radiación característica se usa en experimentos de difracción de rayos X. Las fuentes principales de radiación usadas para difracción de rayos X son tubos de vacío que usan cobre, molibdeno, hierro, cobalto, plata o cromo como ánodos; los rayos X de cobre y molibdeno se

emplean más comúnmente para sustancias orgánicas. La elección de la radiación que se va a usar depende de las características de absorción de la muestra y la posible fluorescencia de los átomos presentes en la muestra. Las longitudes de onda usadas en la difracción de polvos generalmente corresponden a la radiación K_{α} del ánodo.

Por consiguiente, resulta ventajoso hacer que el haz de rayos X sea “monocromático”, eliminando todos los demás componentes del espectro de emisión. Esto puede conseguirse parcialmente con

filtros K_{β} , es decir, con filtros metálicos seleccionados por tener una discontinuidad de absorción entre las longitudes de onda K_{α} y K_{β} emitidas por el tubo. Este filtro se inserta usualmente entre el tubo de rayos X y la muestra.

Otra forma más comúnmente usada para obtener un haz de rayos X monocromático consiste en emplear un cristal monocromador grande (denominado por lo general “monocromador”). Este cristal se coloca delante o detrás de la muestra y difracta los diferentes picos característicos del haz de rayos X (es decir, K_{α} y K_{β}) a diferentes ángulos, de forma que sólo uno de ellos puede seleccionarse para ingresar al detector. Incluso es posible separar las radiaciones $K_{\alpha 1}$ y $K_{\beta 2}$ usando un monocromador especializado. Desafortunadamente, la ganancia producida por la obtención de un haz monocromático al usar un filtro o un monocromador, se contrarresta por una pérdida en intensidad.

Finalmente, otra forma de separar longitudes de onda K_{α} y K_{β} consiste en usar espejos curvos para rayos X que puedan simultáneamente monocromar y enfocar o paralelizar, el haz de rayos X.

PROTECCIÓN CONTRA LA RADIACIÓN

La exposición de cualquier parte del cuerpo humano a los rayos X puede ser nociva para la salud. Por lo tanto, siempre que se use un equipo de rayos X es fundamental tomar las precauciones adecuadas para proteger al operador y a cualquier persona que se encuentre cerca. La práctica recomendada para protegerse de la radiación, así como los límites de los niveles de exposición a los rayos X, son los establecidos por la legislación vigente. Si no existieran reglamentaciones o recomendaciones oficiales en un país, se deben aplicar las recomendaciones más recientes de la Comisión Internacional de Protección Radiológica.

PREPARACIÓN Y MONTAJE DE LA MUESTRA

La preparación del material en polvo y el montaje de la muestra en un soporte adecuado son pasos críticos en muchos métodos analíticos, en particular para el análisis por difracción de rayos X de polvo, puesto que pueden afectar en gran medida la calidad de los datos que se van a recolectar.³ Las principales fuentes de error, debido a la preparación y montaje de la muestra, se discuten brevemente en la siguiente sección para instrumentos que operan en la geometría de Bragg-Brentano.

Preparación de la Muestra

En general, la morfología de muchas partículas cristalinas tiende a dar una muestra que presenta cierto grado de orientación preferencial en el soporte de la muestra (portamuestra). Esto es especialmente evidente para los cristales en forma de aguja o de placa o lámina, cuando la reducción de tamaño proporciona agujas o plaquetas más finas. La orientación preferencial en la muestra influye sobre la intensidad de las diversas reflexiones, de forma que algunas son más intensas y otras menos intensas, comparando con lo que se esperaría de una muestra completamente aleatoria. Se pueden emplear diversas técnicas para mejorar la aleatoriedad en la orientación de las partículas cristalinas (y por lo tanto, minimizar la orientación preferencial), pero una reducción mayor del tamaño de la partícula suele ser el mejor y más simple de los métodos.

La cantidad óptima de partículas cristalinas depende de la geometría del difractómetro, la resolución requerida y la atenuación del haz de rayos X por la muestra. En algunos casos, tamaños de partículas tan grandes como 50 μm pueden proporcionar resultados satisfactorios en la identificación de las fases. Sin embargo, una molienda excesiva (tamaños de partículas menores a aproximadamente 0,5 μm) puede ocasionar un ensanchamiento de las líneas y cambios significativos en la muestra misma, tales como:

- contaminación de la muestra por partículas desprendidas de los instrumentos de molienda (mortero, mano de mortero/pilón, bolas, etc.),
- reducción del grado de cristalinidad,
- transición de fases o a otro polimorfo,
- descomposición química,
- introducción de tensión interna, y
- reacciones en estado sólido.

Por lo tanto, es aconsejable comparar el patrón de difracción de la muestra sin moler con el patrón correspondiente a una muestra de tamaño de partícula más pequeño (por ejemplo, una muestra luego de su molienda). Si el patrón de difracción de rayos X de polvo es de la calidad adecuada teniendo en cuenta el uso previsto, entonces es posible que la molienda no sea necesaria.

Cabe notar que, si una muestra contiene más de una fase y si se usa el tamizado para aislar partículas de un tamaño específico, se puede alterar la composición relativa inicial.

Montaje de la muestra

EFFECTO DEL DESPLAZAMIENTO DE LA MUESTRA

Un desplazamiento D de la superficie de muestra con respecto al eje de rotación del difractómetro,

causa errores sistemáticos que son muy difíciles de evitar totalmente; para el modo de reflexión, esto resulta en desplazamientos absolutos $D \cos \theta^4$ en las posiciones 2θ (por lo general, el resultado es del orden de $0,01^\circ$ en 2θ en los ángulos inferiores [$\cos \theta \simeq 1$] para un desplazamiento $D = 15 \mu\text{m}$) y ensanchamiento asimétrico del perfil hacia valores 2θ bajos. El uso de un estándar interno apropiado permite la detección y corrección de este efecto simultáneamente con el efecto debido a la transparencia de la muestra. Este efecto constituye la mayor fuente de errores en los datos recolectados con difractómetros bien alineados.

EFFECTO DEL ESPESOR Y TRANSPARENCIA DE LA MUESTRA

Cuando se aplica la técnica de DRXP en modo reflexión, a menudo es preferible trabajar con muestras de “espesor infinito”. Para minimizar el efecto de transparencia, es aconsejable usar un sustrato no difractante (e.j. portamuestra con ruido de fondo cero); por ejemplo, una placa de silicio monocristalino cortada en paralelo a los planos de la red 510.⁵ Una ventaja del modo de transmisión es que los problemas relacionados con la altura y transparencia de la muestra son menos importantes.

El uso de un estándar interno apropiado permite la detección y corrección de este efecto simultáneamente con el efecto debido al desplazamiento de la muestra.

CONTROL DEL DESEMPEÑO DEL INSTRUMENTO

El goniómetro y el sistema óptico correspondiente del haz de rayos X incidente y difractado tienen muchas partes mecánicas que necesitan ajuste. El grado de alineación o desalineación influye directamente sobre la calidad de los resultados de una investigación por DRXP. Por lo tanto, los diferentes componentes del difractómetro se deben ajustar cuidadosamente (sistemas ópticos y mecánicos, etc.) para minimizar adecuadamente los errores sistemáticos a la vez que se optimizan las intensidades recibidas por el detector. La búsqueda de intensidad y resolución máximas es siempre antagónica cuando se alinea un difractómetro. Por ello, se debe buscar el mejor equilibrio entre ambas cuando se efectúa el procedimiento de alineación. Existen muchas configuraciones diferentes y los equipos de cada proveedor requieren procedimientos de alineación específicos. El desempeño general del difractómetro se debe examinar y monitorear periódicamente usando materiales de referencia certificados, por ejemplo, silicio (polvo) o α -alúmina (corindón).

Dependiendo del tipo de análisis, también se pueden emplear otros materiales de referencia bien definidos, aunque se prefiere el uso de materiales de referencia certificados.

ANÁLISIS CUALITATIVO DE FASES CRISTALINAS (IDENTIFICACIÓN DE FASES)

La identificación de la composición de las fases de una muestra desconocida por DXRP por lo general se basa en la comparación visual o asistida por programas computacionales, de una porción de su patrón de difracción de rayos X con el patrón experimental o calculado de un material de referencia. Idealmente, estos patrones de referencia se obtienen de muestras que presentan una sola fase bien caracterizada. Este método permite, en la mayoría de los casos, identificar una sustancia cristalina por sus ángulos de difracción 2θ o espaciamentos d y por sus intensidades relativas. La comparación del patrón de difracción de la muestra desconocida con los datos de referencia mediante el empleo de un programa computacional se puede basar tanto en un intervalo 2θ más o menos extendido del patrón de difracción total o en un conjunto de datos reducidos derivados del patrón. Por ejemplo, la lista de espaciamentos d y de las intensidades normalizadas, I_{norm} , la llamada lista (d, I_{norm}) extraída del patrón, la cual es la huella cristalográfica del material y puede compararse con listas (d, I_{norm}) de muestras de fases puras compiladas en bases de datos.

Para la mayoría de los cristales orgánicos, al usar radiación $\text{Cu } K\alpha$, resulta apropiado registrar el patrón de difracción en un intervalo de 2θ desde lo más cerca posible a 0° hasta por lo menos 30° . La concordancia entre la muestra y la referencia en los ángulos de difracción en 2θ , se espera que estén dentro de $0,2^\circ$ para la misma forma cristalina, mientras que las intensidades relativas entre la muestra y la referencia pueden variar considerablemente debido a los efectos de la orientación preferencial.

Por su naturaleza, diferentes hidratos y solvatos son conocidos por tener diferentes dimensiones para los parámetros de su correspondiente celda unidad y por esa razón, se observan desplazamientos en las posiciones de los picos de los patrones de DRXP que son medidos para estos materiales. En estos materiales específicos, no es inesperada una discrepancia en las posiciones en 2θ mayores de $0,2^\circ$. Por esa razón, las variaciones dentro de los $0,2^\circ$ en la posición del pico no son aplicables a estos materiales. Para otros tipos de muestras (por ejemplo, sales inorgánicas), puede ser necesario ampliar el barrido de la región 2θ hasta bastante más

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

allá de los 40°. Por lo general es suficiente hacer un barrido de las 10 reflexiones más intensas identificadas en las bases de datos de difracción de rayos X de polvo para fases puras.

En ocasiones es difícil o incluso imposible, identificar fases en los siguientes casos:

- sustancias no cristalinas o amorfas,
- los componentes a identificar están presentes en bajas fracciones de masa respecto a las cantidades de analito (generalmente menos de 10 % m/m),
- efectos de orientación preferencial pronunciados,
- la fase no está documentada en la base de datos usada,
- la formación de soluciones sólidas,
- la presencia de estructuras desordenadas que alteran la celda unidad,
- la muestra incluye demasiadas fases,
- la presencia de deformaciones de la red cristalina,
- la similitud estructural de diferentes fases.

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LAS FASES

Si la muestra bajo investigación es una mezcla de dos o más fases conocidas, de las cuales no más de una es amorfa, en muchos casos se puede determinar el porcentaje (en volumen o masa) de cada fase cristalina y de la fase amorfa. El análisis cuantitativo de las fases se puede basar en las intensidades integradas, en las alturas de los picos de varias líneas de difracción individuales⁶ o en el patrón de difracción completo.

Estas intensidades integradas, las alturas de los picos o los datos del patrón completo, se comparan con los valores correspondientes de los materiales de referencia. Estos materiales de referencia deben ser de fases puras o una mezcla de fases conocidas. Las dificultades encontradas durante el análisis cuantitativo se deben a la preparación de la muestra (la exactitud y precisión de los resultados requieren, en particular, homogeneidad de todas las fases y una distribución apropiada del tamaño de partículas en cada fase) y a los efectos de la matriz.

Se pueden determinar cantidades de fases cristalinas tan pequeñas como el 10 % en matrices sólidas, aunque en casos favorables se podrían determinar cantidades de fases cristalinas menores al 10 %.

Muestras Polimórficas

Para una muestra compuesta de dos fases polimórficas *a* y *b*, se puede usar la siguiente expresión para cuantificar la fracción F_a de la fase *a*:

$$F_a = 1/[1 + K(I_b/I_a)]$$

La fracción se obtiene midiendo la relación de intensidad entre las dos fases, si se conoce el valor de la constante *K*. *K* es la relación de las intensidades absolutas de las dos fases polimórficas puras I_{0a}/I_{0b} . Su valor se puede determinar midiendo muestras del estándar.

Métodos que usan un estándar

Los métodos más comúnmente usados para el análisis cuantitativo son:

- método del estándar externo,
- método del estándar interno, y
- método de adición de estándar o método de agregado de estándar.

El método del estándar externo es el más general y consiste en comparar el patrón de difracción de rayos X de la mezcla, o las intensidades de las líneas respectivas, con las medidas de una mezcla de referencia o con las intensidades teóricas de un modelo estructural, si se conoce totalmente.

Para limitar errores debidos a los efectos de la matriz, se puede usar un material de referencia interno que tenga un tamaño de partículas cristalinas (cristalita) y un coeficiente de absorción de los rayos X comparables con los de los componentes de la muestra y un patrón de difracción que no se solape en absoluto con el de la muestra que se analizará.

Una cantidad conocida de este material de referencia se agrega a la muestra a analizar y a cada una de las mezclas de referencia. Bajo estas condiciones existe una relación lineal entre la intensidad de las líneas y la concentración. Esta aplicación, llamada el método del estándar interno, requiere mediciones precisas de las intensidades de difracción.

En el método de adición (o método de adición de estándar), parte de la fase pura *a* se agrega a la mezcla que contiene la concentración desconocida de la fase *a*. Se hacen múltiples adiciones para preparar una gráfica de intensidad en función de la concentración, en donde la intersección del eje *x* negativo, corresponde a la concentración de la fase *a* en la muestra original.

CÁLCULO DE LAS FRACCIONES AMORFAS Y CRISTALINAS

En una mezcla de fases amorfas y cristalinas se pueden calcular las fracciones amorfas y cristalinas de varias maneras. La elección del método usado depende de la naturaleza de la muestra:

- Si la muestra consta de fracciones cristalinas y una fracción amorfa de composiciones químicas diferentes, las cantidades de cada una de las fases cristalinas individuales puede calcularse usando sustancias estándar apropiadas, según se describió anteriormente. La fracción amorfa se deduce luego indirectamente por sustracción.

- Si la muestra consta de una fracción amorfa y una cristalina, bien sea como una mezcla de 1 fase o 2 fases, con la misma composición elemental, la cantidad de la fase cristalina (el “grado de cristalinidad”) se puede calcular midiendo tres áreas del difractograma:

A = suma del área de todos los picos que surgen de la difracción de la fracción cristalina de la muestra,

B = área por debajo del difractograma generado por la muestra (excluyendo el área A),

C = área de ruido de fondo (debido a dispersión del aire, fluorescencia, equipo, etc.).

Una vez medidas estas áreas, el grado de cristalinidad se puede calcular en forma aproximada como:

$$\% \text{ de cristalinidad} = 100A / (A + B - C)$$

Debe mencionarse que este método no arroja un grado absoluto de valores de cristalinidad y por lo tanto, se usa generalmente para propósitos comparativos únicamente. También se cuenta con métodos más sofisticados, como el de Ruland.

ESTRUCTURA DETERMINADA A PARTIR DE UN MONOCRISTAL

En general, la determinación de las estructuras cristalinas se efectúa a partir de los datos de difracción de rayos X obtenidos empleando monocristales empleando equipamiento específico (difractómetros de rayos X de monocristal). Sin embargo, el análisis de la estructura cristalina de los cristales orgánicos es una tarea exigente, puesto que los parámetros de la red son comparativamente grandes, la simetría es baja y las propiedades de difracción son normalmente muy bajas. Para cualquier forma cristalina dada de una sustancia, el conocimiento de la estructura cristalina permite el cálculo del patrón correspondiente de DRXP, proporcionando en consecuencia un patrón de referencia de DRXP libre de orientación preferencial, el cual se puede usar para la identificación de las fases.

¹ Existen muchas otras aplicaciones de la técnica de difracción de rayos X de polvo que se pueden aplicar a los sólidos farmacéuticos cristalinos, como son la determinación de las estructuras cristalinas, el refinamiento de las estructuras cristalinas, la determinación de la pureza cristalográfica de las fases cristalinas y la caracterización de la textura cristalográfica. Estas aplicaciones no se describen en este capítulo.

² Una muestra de polvo ideal para experimentos de difracción consta de un gran número de partículas pequeñas, esféricas, orientadas aleatoriamente (dominios cristalinos que difractan coherentemente). Si este número es suficientemente grande, siempre habrá suficientes partículas cristalinas en cualquier orientación difractante para producir patrones de difracción reproducibles.

³ Otra razón por la que pueden ocurrir cambios en la muestra durante la recolección de datos, es en el caso de las muestras que no están en equilibrio (temperatura, humedad).

⁴ Tener en cuenta que un desplazamiento de la alineación del cero del goniómetro ocasionaría un desplazamiento constante en todas las posiciones 2θ observadas; es decir, todo el patrón de difracción se movería en este caso por una desviación de Z° en 2θ .

⁵ En el caso de una muestra delgada con baja atenuación, se pueden hacer mediciones exactas de las posiciones de las líneas con configuraciones de enfoque del difractómetro en geometría de transmisión o de reflexión. Las mediciones exactas de las posiciones de las líneas sobre muestras con baja atenuación se hacen preferentemente con difractómetros que tengan sistemas ópticos de haces paralelos. Esto ayuda a reducir los efectos del espesor de la muestra.

⁶ Si se conocen las estructuras cristalinas de todos los componentes, se puede usar el método de Rietveld para cuantificarlas con una buena exactitud. Si no se conocen las estructuras cristalinas de los componentes se puede usar el método de Pawley o el método de cuadrados mínimos parciales.

100. CROMATOGRAFIA MERCOSUR

La cromatografía es un método por el cual las sustancias se separan mediante un proceso de migración diferencial en un sistema que consta de dos fases. Una fase que fluye continuamente en una dirección dada (fase móvil) y otra que permanece fija (fase estacionaria). En estos sistemas los componentes de una mezcla pueden presentar diferentes movilidades debido a diferencias en la capacidad de adsorción, partición, solubilidad, presión de vapor, tamaño molecular o carga. Los mecanismos de separación son: adsorción, disolución y partición, filtración y permeación o tamices moleculares, intercambio iónico.

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

La cromatografía en columna se emplea para la separación de sustancias en escala preparativa.

Cromatografía de adsorción

Preparación de la columna - Emplear un tubo cromatográfico, cilíndrico, de vidrio o del material especificado en la monografía correspondiente, generalmente de 10 a 30 mm de diámetro interno y de 150 a 400 mm de largo. En su extremo inferior, el tubo se angosta formando un tubo de salida que generalmente posee un diámetro interno de 3 a 6 mm, pudiendo incluir un robinete para el control exacto del caudal. Generalmente, se emplea una varilla de vidrio u otro material para colocar un trozo de lana de vidrio o algodón, en la base del tubo, y si fuera necesario, compactar el adsorbente o una suspensión del mismo uniformemente dentro del tubo. En algunos casos, en la base del tubo se encuentra soldado un disco de vidrio poroso que actúa como soporte del contenido del tubo. Colocar el adsorbente especificado en la monografía correspondiente, de manera que se forme una columna compacta, homogénea y sin fisuras. Los adsorbentes más empleados son alúmina, gel de sílice activado y tierra de diatomeas.

Procedimiento - Disolver la muestra en una cantidad apropiada de solvente y agregarla por el extremo superior de la columna. Dejar que esta solución se adsorba y luego agregar nuevas porciones de solvente, de manera que fluya a través de la columna espontáneamente, por aplicación de vacío en la base o ejerciendo presión en el extremo superior. En algunos casos, puede modificarse el procedimiento de carga de la muestra en la columna. Si el producto es sólido (como por ejemplo, comprimidos pulverizados) se lo mezcla íntimamente con una porción del adsorbente empleado para rellenar la columna, sin necesidad de separarlo de su excipiente y se agrega esta mezcla al extremo superior de la columna. El paso posterior de solvente hace progresar la sustancia a través de la

columna. La separación y aislamiento puede mejorarse haciendo circular mayores cantidades de fase móvil o un solvente de mayor poder eluyente, a través de la columna y recolectando distintas fracciones del eluato que contienen los componentes de la muestra. La eficiencia de la separación suele controlarse realizando un cromatograma en capa delgada de las fracciones individuales.

Cromatografía de partición

Preparación de la columna - Emplear un tubo cromatográfico de aproximadamente 22 mm de diámetro interno y 200 a 300 mm de largo, sin disco de vidrio poroso en su extremo inferior, al que se ajusta un tubo de salida, sin robinete, de aproximadamente 4 mm de diámetro interno y 50 mm de largo, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente. Adaptar un trozo de lana de vidrio en la base del tubo. Transferir el volumen de fase estacionaria y la cantidad de soporte sólido especificados en la monografía correspondiente a un vaso de precipitados de 100 a 250 mL y mezclar hasta obtener una mezcla homogénea y espesa. Transferir esta mezcla al tubo cromatográfico y apisonar presionando suavemente, hasta obtener una masa uniforme. Si la cantidad de soporte sólido especificada es mayor de 3 g, transferir la mezcla al tubo en porciones de aproximadamente 2 g y apisonar cada porción.

Procedimiento - La muestra se puede agregar a la parte superior de la columna disuelta en un volumen apropiado de fase móvil o empleando una solución de la muestra en un volumen apropiado de fase estacionaria mezclada con una parte adicional del soporte sólido y transferida a la parte superior de la columna como una capa extra de soporte. La muestra puede también ser incorporada en la fase estacionaria, completando la transferencia cuantitativa al tubo cromatográfico, lavando el vaso de precipitados, empleado para la preparación de la muestra, y agregando una mezcla de aproximadamente 1 g de soporte sólido y varias gotas del solvente empleado para preparar la solución muestra. Colocar un trozo de lana de vidrio fina por encima del soporte de la fase estacionaria para completar la columna. Dejar que se adsorba completamente en la fase estacionaria y luego agregar fase móvil en varias porciones, permitiendo que cada una penetre en la columna completamente, antes de comenzar la elución. Como fase móvil emplear el solvente o la solución especificada en la monografía correspondiente. Equilibrar la fase móvil con agua si la fase estacionaria es una solución acuosa o si la fase estacionaria es un líquido orgánico polar, equilibrar con ese líquido. Cuando la valoración o el ensayo requieren el empleo de varias columnas cromatográficas colocadas en serie,

cuando se especifique el agregado de la fase móvil en porciones o el cambio en la composición de la misma, dejar que cada porción drene completamente a través de la columna y lavar el vástago con fase móvil antes del agregado de cada porción.

CROMATOGRAFÍA EN PAPEL

El mecanismo predominante en cromatografía en papel es la partición, esto se debe a que el papel posee un contenido natural de agua que puede ser considerada como fase estacionaria. Sin embargo, en la práctica, las separaciones frecuentemente son el resultado de la combinación de efectos de adsorción y partición.

Fase estacionaria - La fase estacionaria es una hoja de papel de textura y espesor adecuados. El desarrollo puede ser ascendente, en cuyo caso el solvente se desplaza hacia arriba por el papel mediante fuerzas de capilaridad, o descendente en cuyo caso el flujo del solvente se produce por acción de la fuerza de gravedad. La orientación de las fibras del papel con respecto al flujo del disolvente se debe mantener constante en una serie de cromatogramas.

Aparato - El equipo esencial para cromatografía en papel comprende una cámara hermética para permitir la saturación con los vapores de la fase móvil (generalmente construida de vidrio, acero inoxidable o porcelana) provista de entradas para agregar el solvente y una gradilla de material resistente a la corrosión, aproximadamente 5 cm más corta que la altura interior de la cámara.

La gradilla sirve como soporte para la cubeta de solvente y para las varillas antisifón que, a su vez, sostienen las hojas cromatográficas. El fondo de la cámara está cubierto con la mezcla de solventes o fase móvil indicada. La saturación de la cámara con el vapor del solvente se facilita revistiendo las paredes del interior con un papel humedecido con la fase móvil indicada.

Siembra - Disolver la sustancia o sustancias en ensayo en un solvente adecuado. Aplicar volúmenes apropiados de las soluciones que contengan entre 1-20 µg de la sustancia o sustancias, en puntos de 3 a 8 mm de diámetro y con una separación de no menos de 3 cm.

Cuando el volumen de la muestra es grande, aplicar en varias dosis sucesivas de pequeño volumen sobre la misma superficie, secando después de cada aplicación, para mantener el diámetro de la mancha pequeño. En ocasiones la muestra es aplicada en forma de banda a lo largo de la línea de origen.

Procedimiento para Cromatografía Descendente en Papel

1. Suspender la hoja cromatográfica sembrada en el aparato, usando la varilla antisifón para sostener el tramo superior de la hoja en la cubeta de solvente (Nota: asegurar que la porción de la hoja que queda por debajo de las varillas esté suspendida libremente en la cámara, sin tocar la gradilla o las paredes de la cámara ni el líquido que está en el interior de la cámara.)
2. La cámara se sella para permitir su equilibrio (saturación) y el del papel con el vapor del solvente. Liberar cualquier exceso de presión, si fuera necesario.
3. Después de equilibrar la cámara, la fase móvil previamente preparada se introduce en la cubeta a través de la entrada.
4. Cerrar la entrada y dejar que la fase móvil se desplace hacia abajo hasta la distancia deseada sobre el papel.
5. Retirar la hoja de la cámara, marcar rápidamente la ubicación del frente de la fase móvil y secar la hoja.
6. Observar el cromatograma y medir directamente o después del revelado apropiado la localización de las manchas.

Procedimiento para Cromatografía Ascendente en Papel

1. Introducir la fase móvil en la cámara.
2. La cámara se sella para permitir su equilibrio (saturación) y el del papel con el vapor del solvente. Liberar cualquier exceso de presión, si fuera necesario.
3. Sumergir el borde inferior de la fase estacionaria en fase móvil para permitir que ésta ascienda por capilaridad de forma de evitar que la línea de siembra quede sumergida.
4. Cuando la fase móvil haya alcanzado la altura deseada, abrir la cámara y retirar la hoja, marcar rápidamente la ubicación del frente de la fase móvil, y secar la hoja.
5. Observar el cromatograma y medir directamente o después del revelado apropiado para la localización de las manchas.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA

La cromatografía en capa delgada, CCD, (habitualmente denominada TLC por su sigla en inglés) es comúnmente empleada para la separación e identificación de sustancias. El mecanismo de separación predominante es la adsorción pero dependiendo del adsorbente empleado pueden observarse también fenómenos de partición.

Esta técnica presenta varias ventajas sobre la cromatografía en papel: se pueden emplear mayores cantidades de muestra; el tiempo requerido es menor, por lo tanto, los riesgos de alteración de la muestra por oxidación o por acción de los solventes disminuyen y permiten el uso de adsorbentes minerales que hacen posible el empleo de

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

reveladores agresivos, como por ejemplo, ácido sulfúrico.

Fase Estacionaria - La fase estacionaria es una capa relativamente delgada y uniforme de material seco y reducido a polvo fino que se aplica sobre una lámina o placa de vidrio, plástico o metal (generalmente conocida como placa). La fase estacionaria para CCD tiene un tamaño de partícula promedio de 10 a 15 μm y la de CCD de alta resolución tiene un tamaño de partícula promedio de 5 μm . Se puede usar placas disponibles comercialmente con una zona preadsorbente si se especifica en una monografía. La muestra es aplicada a la región preadsorbente, se desarrolla en forma de bandas estrechas y definidas en la interfase entre el preadsorbente y el sorbente. Las separaciones logradas pueden basarse en la adsorción, la partición o una combinación de ambos efectos, según el tipo específico de fase estacionaria.

Sílica gel - La sílica es preparada por polimerización espontánea y deshidratación del ácido silícico. Las sílicas comerciales poseen tamaño de poro variable entre 40 y 150 Å. Los tamaños de partículas varían entre 5 y 40 μm dependiendo del fabricante. Es comúnmente utilizada para la separación de compuestos lipofílicos como aldehídos, cetonas, fenoles, ácidos grasos, aminoácidos, alcaloides, terpenos y esteroides.

Alúmina - El tamaño de partícula y diámetro medio de poro son similares a los de la sílica. Se dispone comercialmente de alúmina ácida (pH 4,0 – 4,5), neutra (pH 7,0 – 8,0) y básica (pH 9,0 – 10,0). Es comúnmente utilizada para la separación de vitaminas liposolubles, alcaloides, ciertos antibióticos e hidrocarburos policíclicos.

Kieselguhr - Es una tierra de diatomea térmicamente tratada, su principal constituyente es SiO_2 . El tamaño de partícula puede variar entre 5 a 40 μm . Es comúnmente utilizada para la separación de azúcares, aminoácidos y otras sustancias polares similares.

Celulosa - Es un polisacárido altamente polimerizado por monómeros de celobiosa. Es comúnmente utilizada para la separación de sustancias hidrofílicas, tales como carbohidratos y aminoácidos.

Poliamida - Es una resina sintética. Se utilizan dos tipos de poliamidas (6 y 11). Es comúnmente utilizada para la separación de compuestos polares, tales como aminoácidos y derivados, benzodiazepínicos, ácidos carboxílicos, ciclodextrinas, ácidos grasos, flavonoides, conservantes y plaguicidas.

Silicato de magnesio - Es comúnmente utilizada para la separación de azúcares, antraquinonas, flavonas, glicósidos, esteroides lípidos, residuos de plaguicidas, vitaminas, carbazoles y acetato de hidrocortisona.

Aparato - Usar una cámara cromatográfica de material inerte y transparente con las siguientes especificaciones: cubeta de fondo plano o cubetas gemelas, una tapa que cierre herméticamente y un tamaño adecuado para las placas. Revestir como mínimo una pared de la cámara cromatográfica con papel de filtro. Agregar una cantidad suficiente de fase móvil a la cámara cromatográfica de modo que proporcione, después de impregnar el papel de filtro, un nivel de profundidad apropiado a la dimensión de la placa utilizada. Cerrar la cámara cromatográfica y dejar que se equilibre. [NOTA: a menos que se indique algo diferente, las separaciones se realizan en una cámara saturada.]

Detección/Visualización - A menudo se usa una fuente de luz ultravioleta (UV) adecuada para observaciones bajo la luz UV de longitud de onda corta (254 nm) y larga (365 nm) así como una variedad de soluciones reveladoras para visualizar las manchas.

Siembra - Aplicar las soluciones sobre la fase estacionaria (placa), en el volumen establecido y en porciones lo suficientemente pequeñas para obtener manchas circulares de 2 a 5 mm de diámetro (1 a 2 mm las de CCDAE Cromatografía en capa delgada de alta eficiencia) o bandas de 10 a 20 mm x 1 a 2 mm (5 a 10 mm x 0,5-1 mm sobre placas de CCDAE), a una distancia adecuada del borde inferior y de los bordes laterales de la placa. (Nota: durante el desarrollo, la posición de la aplicación debe estar por lo menos 5 mm (CCD) o 3 mm (CCDAE) por encima del nivel de la fase móvil) Aplicar las soluciones sobre una línea paralela al borde inferior de la placa con una separación mínima de 10 mm (5 mm en placas de CCDAE) entre los centros de las manchas o 4 mm (2 mm en placas de CCDAE) entre los bordes de las bandas. Dejar secar.

Procedimiento -

1. Colocar la placa en la cámara, asegurando que la siembra esté por encima del nivel de la fase móvil.
2. Cerrar la cámara y dejar que la fase móvil ascienda en la placa hasta que haya recorrido tres cuartos de la longitud de la placa o la distancia indicada en la monografía correspondiente.
3. Retirar la placa, marcar rápidamente el frente de la fase móvil y dejar secar la placa.
4. Visualizar los cromatogramas según se indica en la monografía correspondiente.
5. Determinar los valores del factor de retardo cromatográfico (R_f) para las manchas indicadas en la monografía correspondiente.

Se puede realizar una identificación presuntiva mediante la observación de las manchas o zonas con valores de R_f idénticos y de magnitud similar, obtenidas cromatografiando una muestra desconocida y un estándar en la misma placa.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Una comparación visual del tamaño o intensidad de las manchas o zonas puede servir para una estimación semicuantitativa. Las mediciones cuantitativas se pueden efectuar mediante densitometría (mediciones de absorbancia o fluorescencia).

CROMATOGRAFÍA DE GASES

Cromatografía de gases (CG) es una técnica de separación cromatográfica basada en la diferencia de distribución de componentes de una mezcla entre dos fases no miscibles, en la cual la fase móvil es el gas transportador moviéndose a través de la fase estacionaria contenida en una columna. CG está basada en mecanismos de adsorción, distribución o partición de masa o exclusión por tamaño. Es aplicada a sustancias o sus derivados que se volatilizan a las temperaturas empleadas y es utilizada para identificación, ensayo de pureza y determinación cuantitativa.

La cromatografía gaseosa de espacio libre (*headspace*) es una técnica particularmente adecuada para la separación y determinación de compuestos volátiles presentes en muestras sólidas y líquidas. Este método está basado en el análisis de una fase gaseosa en equilibrio con una fase sólida o líquida.

Pueden emplearse los siguientes sistemas:

Cromatografía gas-líquido: la fase estacionaria puede estar contenida en columnas rellenas o capilares. En las columnas rellenas, la fase líquida se deposita sobre un soporte sólido finamente dividido e inerte en una columna de 1 a 3 m de longitud y de 2 a 4 mm de diámetro interno. Los soportes más comúnmente empleados son tierra de diatomeas, polímeros porosos o carbono grafito. En las columnas capilares, que no contienen soporte, la fase líquida se deposita en la superficie interna de la columna o puede unirse químicamente a ella.

Cromatografía gas-sólido: se emplea como fase estacionaria alúmina, sílice, carbono o resinas porosas poliaromáticas.

Aparato -

Consta de:

Un reservorio de gas transportador constituido por un gas comprimido, como por ejemplo: helio, nitrógeno, hidrógeno, argón o mezclas (como por ejemplo, 95% de argón y 5% de metano) según el tipo de detector y columna empleados.

Inyectores - Un sistema de inyección constituido por una jeringa o un inyector automático.

Los inyectores pueden ser:

- *Inyectores de caudal dividido*: son inyectores capaces de dividir

la muestra en dos fracciones, una pequeña que se introduce en la columna y una grande que se desecha. También pueden emplearse en modo normal sin desechar ninguna porción de la muestra para el análisis de trazas o componentes minoritarios.

- *Inyectores de purga y trampa*: están equipados con un dispositivo por el cual las sustancias volátiles de la solución se capturan en una trampa de baja temperatura. Una vez que se completa la retención de las sustancias, se liberan en el gas transportador mediante la calefacción rápida de la trampa, la cual posee un dispositivo programable de temperatura.

- *Inyectores de espacio libre superior (*headspace*)*: poseen un sistema de temperatura programable. Las muestras líquidas o sólidas se colocan en envases perfectamente cerrados y se calientan durante un período de tiempo fijo, lo que permite que los componentes volátiles de la muestra alcancen un equilibrio entre las fases no gaseosa y gaseosa (espacio libre superior del envase). Una vez establecido el equilibrio, el inyector introduce automáticamente una cantidad determinada del espacio libre superior del envase en el cromatógrafo de gases.

Columnas - Las columnas pueden ser capilares o rellenas.

- *Las columnas capilares*, generalmente fabricadas con sílice fundida, poseen un diámetro interno de 0,10 a 0,53 mm (estas últimas también llamadas macrocapilares) y 5 a 60 m de longitud. El espesor de la fase estacionaria, que a veces se une químicamente a la superficie interna, es de 0,1 a 5,0 µm. Valores cercanos al límite superior son usados en fases estacionarias no polares.

- *Las columnas rellenas*, de vidrio o metal, poseen un diámetro interno de 2 a 4 mm y una longitud de 1 a 3 m. Las fases estacionarias consisten, generalmente, en polímeros porosos o soportes sólidos impregnados con la fase líquida llegando a, aproximadamente, 5% (p/p). Para compuestos de bajo peso molecular como el agua, son utilizadas columnas de alta capacidad, con una fase líquida llegando a 20% (p/p) aproximadamente.

Fase móvil - El tiempo de retención y la eficiencia dependen de la temperatura, del gas transportador y su flujo. El tiempo de retención es también directamente proporcional a la longitud de la columna, mientras que la resolución es proporcional a la raíz cuadrada de la longitud de la columna. Para las columnas rellenas, el flujo del gas transportador se expresa generalmente en mL por minuto a presión atmosférica y temperatura ambiente y se mide a la salida del detector con un

caudalímetro mientras la columna está a la temperatura de trabajo. Para un flujo determinado, la velocidad lineal a través de una columna rellena es inversamente proporcional al cuadrado del diámetro de la columna. Para las columnas capilares habitualmente se emplea velocidad lineal en lugar de flujo.

A menos que se especifique de otro modo en la monografía individual, son generalmente empleados los gases transportadores helio o nitrógeno para columnas rellenas, mientras que los gases nitrógeno, helio e hidrógeno son utilizados en columnas capilares.

Detectores - Seleccionar un detector de acuerdo a las características de la muestra. El detector debe mantenerse a una temperatura superior a la de la columna para impedir la condensación de las sustancias eluidas. Para los análisis cuantitativos los detectores deben brindar una respuesta que debe ser directamente proporcional a la cantidad de la sustancia presente en el detector para un intervalo amplio de concentraciones. El detector más comúnmente empleado es el de ionización a la llama, pero también son empleados el de conductividad térmica, captura electrónica, nitrógeno-fósforo y espectrometría de masa.

- Detector de ionización a la llama: posee un intervalo lineal amplio y es sensible a la mayoría de los compuestos orgánicos. La respuesta de los detectores depende de la estructura y la concentración del compuesto y del flujo del gas de combustión, del aire, del gas de compensación y del gas transportador.

- Detector de conductividad térmica: posee un alambre a una temperatura determinada, colocado en la corriente del gas transportador. Mide la diferencia de conductividad térmica entre el gas transportador junto con la muestra y el gas transportador sólo cuando atraviesan el detector. Este detector responde en forma uniforme a las sustancias volátiles cualquiera sea su estructura, sin embargo, es considerablemente menos sensible que el detector de ionización a la llama.

- Detector de ionización a la llama alcalino: a veces llamado NP o detector de nitrógeno-fósforo, contiene una fuente termoiónica, constituida por una sal de un metal alcalino o un elemento de vidrio que contiene rubidio u otro metal, que produce la ionización de compuestos con nitrógeno y fósforo orgánicos. Es un detector selectivo que muestra poca respuesta a los hidrocarburos.

- Detector de captura electrónica: contiene una fuente de radiación ionizante. Presenta una respuesta sumamente alta con sustancias que contienen halógenos y grupos nitro, pero pequeña con hidrocarburos. La sensibilidad

aumenta con el número y peso atómico de los átomos de halógeno.

- Detector de espectrometría de masa: se fundamenta en la separación de los fragmentos iónicos obtenidos del analito según su relación masa/carga. Es detector sensible y selectivo a la mayoría de los compuestos orgánicos e inorgánicos.

Registrador - El registrador recibe la señal del detector y calcula las respuestas de los picos y almacena los datos informáticos del cromatograma con sus parámetros y los picos. Los datos obtenidos y almacenados pueden reprocesarse, con cambios en la integración y otras variables de cálculo según sea necesario.

Procedimiento -

Equilibrar la columna, el inyector y el detector a las temperaturas y el flujo del gas transportador especificados en la monografía, hasta obtener una línea de base estable.

Preparar las soluciones estándar y muestra como se describen. Las soluciones deben estar libres de partículas sólidas.

Muchos fármacos son moléculas polares reactivas. En ese caso, puede ser necesaria la transformación en derivados menos polares y más volátiles por tratamiento de estos fármacos con reactivos apropiados.

Adecuar el sistema de acuerdo a las consideraciones generales del presente capítulo y lo especificado en la monografía correspondiente.

Inyectar por separado las soluciones estándar y muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se especifica en la monografía correspondiente.

Una fuente importante de error es la de irreproducibilidad en la cantidad de muestra inyectada, en particular cuando se hacen inyecciones manuales con una jeringa. Para reducir esta variabilidad, se agrega un estándar interno, compuesto que no interfiere en el cromatograma, en la misma concentración en las soluciones muestra y estándar. El cociente entre la respuesta de la sustancia ensayada y la respuesta del estándar interno se compara de un cromatograma a otro. El estándar interno debe ser sometido a todo el proceso de preparación de la muestra para controlar además otros aspectos del análisis cuantitativo. Los inyectores automáticos mejoran la reproducibilidad de las inyecciones y reducen la necesidad del estándar interno.

A partir de los resultados obtenidos calcular el contenido de la o las sustancias analizadas.

^CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA EFICIENCIA

La Cromatografía de líquidos de alta eficiencia, CLAE, (comúnmente llamada HPLC en inglés), es denominada también Cromatografía líquida de alta resolución o rendimiento. La Cromatografía líquida de alta eficiencia tiene la ventaja de que las separaciones pueden tener lugar a temperatura ambiente para muchas sustancias. Por lo tanto, las sustancias no volátiles o térmicamente inestables, pueden cromatografiarse sin descomposición o necesidad de hacer derivados volátiles.

La afinidad de una sustancia por la fase estacionaria y, por consiguiente, su tiempo de retención en la columna, se controla variando la polaridad de la fase móvil mediante el agregado de un segundo y, a veces, un tercer o hasta un cuarto componente.

Aparato -

Consta de:

- Un reservorio de fase móvil.
- Un sistema de bombeo que impulsa cantidades exactas de fase móvil desde el *Reservorio de fase móvil* a la columna mediante tuberías y uniones aptas para soportar altas presiones. Los sistemas modernos constan de una o varias bombas dosificadoras, controladas por computadora, que pueden programarse para variar la composición de la fase móvil cuando se trabaja con gradiente o para mezclar los componentes de la fase móvil cuando se trabaja en condiciones isocráticas. Generalmente se trabaja con gradiente cuando la muestra es muy compleja o contiene sustancias que difieren mucho en su factor de capacidad.

Las bombas pueden dar origen a caudales de hasta 10 mL por minuto y generar presiones de hasta 6.000 psi. Sin embargo, los caudales típicos son de 1 a 2 mL por minuto, con presiones no mayores a 2.000 ó 2.500 psi. Las bombas empleadas para el análisis cuantitativo son de material resistente tanto al ataque químico como al ataque mecánico y son capaces de entregar la fase móvil a una velocidad constante, con fluctuaciones mínimas, durante períodos prolongados.

- Un sistema de inyección empleado para introducir la muestra.
- Una columna donde se produce la separación efectiva de los componentes de la muestra inyectada.

Las fases estacionarias para la cromatografía de líquidos en fase reversa constan de una fase orgánica químicamente unida a sílice u otros materiales. Las partículas son generalmente de 3 a 10 mm de diámetro pero los tamaños pueden llegar hasta 50 mm o más para las columnas preparativas. Las partículas recubiertas con una capa delgada de fase orgánica tienen una baja resistencia a la transferencia de masa y, por lo tanto, se obtiene una transferencia rápida de las sustancias entre la fase estacionaria y la fase móvil. La polaridad de la fase estacionaria depende de la polaridad de sus grupos funcionales

que van desde el octadecilsilano relativamente no polar a grupos nitrilo muy polares.

Por lo general, las columnas empleadas para las separaciones analíticas tienen diámetros internos de 2 a 5 mm; para la cromatografía preparativa se emplean columnas de diámetro mayor. En algunos casos las columnas pueden calentarse para mejorar la eficiencia durante la separación, pero rara vez se las emplea a temperaturas por encima de los 60 °C, debido a la potencial degradación de la fase estacionaria o a la volatilidad de la fase móvil. Las columnas se emplean a temperatura ambiente, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente.

- Un detector. Se emplean generalmente:

Detector espectrofotométrico: consta de una celda de flujo colocada a la salida de la columna. Un haz de radiación ultravioleta pasa a través de la celda de flujo en forma perpendicular a la dirección del flujo de la fase móvil e incide en el fotodetector. A medida que las sustancias eluyen de la columna, pasan a través de la celda y absorben la radiación, lo que da lugar a cambios cuantificables en el nivel de energía. Este detector es el más empleado.

Existen detectores de longitud de onda fija, variable y múltiple. Los detectores de longitud de onda fija operan a una sola longitud de onda, en general 254 nm, emitida por una lámpara de mercurio de baja presión. Los detectores de longitud de onda variable contienen una fuente continua, como una lámpara de deuterio o de xenón de alta presión y un monocromador o un filtro de interferencia que generan una radiación monocromática a una longitud de onda seleccionada por el analista. Los detectores de longitud de onda variable pueden programarse para variar la longitud de onda durante el análisis. Los detectores de longitud de onda múltiple miden la absorbancia a dos o más longitudes de onda simultáneamente.

Detectores por arreglo de diodos: el haz de luz continua atraviesa la celda. Luego la radiación es resuelta en sus longitudes de onda constitutivas que son detectadas individualmente mediante el arreglo de diodos. Estos detectores adquieren los datos de absorbancia sobre el intervalo total UV-visible y, por lo tanto, proveen al analista varias longitudes de onda seleccionadas y espectros de los picos eluidos. Los arreglos de diodos tienen, por lo general, menor relación señal-ruido que los detectores de longitud de onda fija o variable y, por lo tanto, son menos apropiados para el análisis de sustancias presentes en bajas concentraciones.

Detectores de índice de refracción: miden la diferencia entre el índice de refracción de la fase móvil sola y el de la fase móvil que contiene las sustancias cromatografiadas según eluyan de la columna. Se emplean para detectar sustancias que no absorben radiación ultravioleta, pero son menos sensibles que los detectores ultravioletas. Son sensibles a pequeños cambios en la composición del

solvente, el caudal y la temperatura, por ello se emplea una celda de referencia que contiene la fase móvil para obtener una línea de base satisfactoria.

Detectores fluorométricos: son sensibles a las sustancias fluorescentes o que puedan convertirse en derivados fluorescentes, ya sea mediante la transformación química de la sustancia o acoplando reactivos fluorescentes en grupos funcionales específicos.

Detectores electroquímicos, potenciométricos, voltamétricos o polarográficos: son útiles para la cuantificación de sustancias que pueden oxidarse o reducirse en un electrodo de trabajo. Estos detectores son selectivos, sensibles y confiables pero las fases móviles deben estar libres de oxígeno disuelto o iones metálicos oxidantes. Debe emplearse una bomba sin pulso y el pH, la fuerza iónica y la temperatura de la fase móvil deben permanecer constantes. Los electrodos de trabajo son propensos a la contaminación por los productos de reacción con las consiguientes variaciones en las respuestas. Los detectores electroquímicos con electrodos de pasta de carbono pueden emplearse ventajosamente para medir cantidades muy pequeñas, del orden de los ng de sustancias fácilmente oxidables en particular fenoles y catecoles.

-Un sistema que permite procesar la información y reprocesar el cromatograma luego de cambiar las variables de integración.

Procedimiento - La composición de la fase móvil influye significativamente en la resolución de las sustancias en la muestra. [NOTA: deben emplearse solventes de grado HPLC y reactivos de alta pureza].

Equilibrar la columna con la fase móvil y preparar las soluciones estándar y muestra según se especifique en la monografía correspondiente. Las soluciones deben ser filtradas.

Adecuar el sistema cromatográfico según se especifica en la monografía correspondiente. Inyectar por separado las soluciones estándar y muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se especifique en la monografía correspondiente.

A partir de los valores obtenidos calcular el contenido de la o las sustancias a ensayar.

Los métodos generalmente empleados son los de estándar externo y estándar interno. En general se obtienen resultados confiables por los sistemas de estándar externo, especialmente cuando se emplean inyector automáticos. Este método compara directamente la respuesta obtenida cromatografiando separadamente soluciones estándar y muestra. En otros casos se obtienen mejores resultados empleando el sistema de estándar interno. En este caso se agrega una cantidad conocida de una sustancia no interferente, el estándar interno, a las soluciones muestra y estándar. Luego se compara la relación de respuesta estándar/estándar interno y muestra/estándar interno.

CROMATOGRAFÍA DE EXCLUSIÓN

En la Cromatografía de exclusión las sustancias presentes en la muestra se separan de acuerdo a su tamaño. Los compuestos cuyas dimensiones sean mayores que el tamaño de poro de la fase estacionaria atraviesan la columna sin ser retenidos y eluyen al volumen de exclusión V_O (volumen muerto). Los compuestos cuyas dimensiones sean menores que el tamaño de poro de la fase estacionaria se introducen en los poros, quedan retenidos por más tiempo y eluyen al volumen total de permeación V_T (cuanto menor sea dicho tamaño más tiempo quedan retenidos en los poros y viceversa).

La Cromatografía de exclusión se puede dividir en Cromatografía de permeación de geles que emplea fases móviles orgánicas no polares y rellenos hidrofílicos y Cromatografía por filtración de geles que emplea fases móviles acuosas y rellenos hidrofóbicos.

Aparato - Emplear el cromatógrafo descrito en Cromatografía de líquidos de alta eficiencia.

- Columna. [NOTA: si fuera necesario, controlar la temperatura de la columna].

El material de relleno puede ser un soporte blando, como por ej., un gel o un soporte rígido, como por ej., vidrio, sílica o un polímero orgánico entrecruzado compatible con la fase móvil.

- Detector. Generalmente los detectores se basan en propiedades luminiscentes, refractarias o fotométricas (ver Detectores en Cromatografía de líquidos de alta eficiencia). [NOTA: si fuera necesario, se puede conectar a un colector automático de fracciones].

Procedimiento - Rellenar la columna según se especifica en la monografía correspondiente. Las características de elusión de un compuesto en un sistema cromatográfico determinado se puede describir por el coeficiente de distribución, K_D , el cual se calcula por la fórmula siguiente:

$$(V_I - V_O)/(V_T - V_O)$$

en la cual V_O es el volumen de retención para la sustancia no retenida, V_T es el volumen de retención para la sustancia que tiene acceso total a todos los poros del material de relleno y V_I es el volumen de retención para la sustancia a ensayar. Medir cada volumen de retención desde el momento de la aplicación hasta el momento de cada pico máximo en particular.

Determinación de la composición relativa de cada componente en la mezcla - Proceder para la separación según se especifica en la monografía correspondiente. Medir las respuestas de los picos principales. Si todos los componentes de la muestra poseen propiedades fisicoquímicas equivalentes, como por ej., la absortividad, calcular la cantidad

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

relativa de cada componente dividiendo la respuesta del pico respectivo por la suma de las respuestas de los picos de todas las sustancias de ensayo. Si los componentes de la muestra no poseen propiedades fisicoquímicas equivalentes calcular el contenido empleando curvas de calibración obtenidas según se especifica en la monografía correspondiente.

Determinación de pesos moleculares - Determinar los pesos moleculares de los componentes de la muestra comparando con los estándares de calibración especificados en las monografías correspondientes. Graficar los volúmenes de retención de los estándares de calibración en función del logaritmo de sus pesos moleculares. Trazar la línea recta que mejor se ajuste a los puntos graficados dentro de los límites de exclusión total y de permeación total. Los pesos moleculares de los componentes de la muestra se estiman a partir de la curva de calibración.

Determinación de la distribución de pesos moleculares en polímeros - Proceder según se especifica en las monografías correspondientes. ▲

INTERPRETACIÓN DE LOS

CROMATOGRAMAS

Cromatograma: un cromatograma es una representación gráfica (o de otro tipo) de la respuesta del detector, de la concentración del o los analitos en el efluente u otra cantidad usada como una medida de concentración en el efluente en función del volumen de efluente o del tiempo. En la cromatografía planar se puede usar el término cromatograma para referirse al papel o capa con las zonas separadas.

La *Figura 1* representa una separación cromatográfica típica de dos sustancias, 1 y 2. t_{R1} y t_{R2} son los tiempos de retención respectivos, h es la altura, $h/2$ la mitad de la altura y $W_{h/2}$ el ancho del pico a la mitad de la altura. W_1 y W_2 son los anchos de los picos 1 y 2, respectivamente, en la línea base. Los picos de aire son una característica de los cromatogramas de gases y corresponden al frente de la fase móvil en la cromatografía de líquidos. El tiempo de retención de estos picos de aire o componentes no retenidos se denomina t_M . [NOTA: emplear las mismas unidades de medida en las diferentes determinaciones].

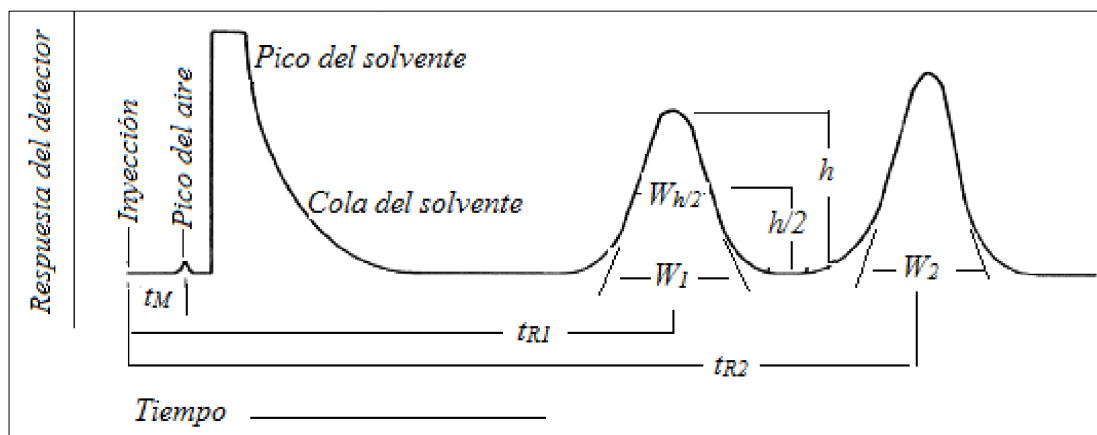


Figura 1. Separación cromatográfica de dos sustancias

Pico: el pico es la porción del cromatograma que registra la respuesta del detector cuando un componente individual eluye de la columna. El pico puede ser definido por su área, altura y ancho a la mitad de la altura, o altura y ancho en la línea de base. Si la separación es incompleta, se puede registrar la elución de dos o más componentes como un pico no resuelto.

Volumen de Residencia (D): el volumen de residencia (también conocido como volumen de demora en elución a gradiente) es el volumen entre el punto en el que se encuentran los eluyentes y la entrada de la columna.

Tiempo Muerto (t_M): el tiempo muerto es el tiempo requerido para la elución de un componente no retenido (ver la Figura 1, mostrado como un pico de aire o de componente no retenido, con la escala de la línea base en minutos).

Volumen Muerto (V_M): el volumen muerto es el volumen de fase móvil requerido para eluir un componente no retenido. Se puede calcular a partir del tiempo muerto y la velocidad de flujo F , en mL/min:

$$V_M = t_M \times F$$

En la cromatografía de exclusión por tamaño se usa el símbolo V_O .

Tiempo de Retención (t_R): en cromatografía líquida y cromatografía de gases, el tiempo de retención, t_R , se define como el tiempo transcurrido entre la inyección de la muestra y la aparición de la respuesta máxima. Se puede usar t_R como un parámetro para identificación. Los tiempos de retención cromatográficos son característicos de los compuestos que representan, pero no son únicos. La coincidencia de los tiempos de retención de una muestra y de una sustancia de referencia puede usarse como un criterio parcial en la construcción de un perfil de identidad, pero es insuficiente por sí misma para establecer la identidad. Los tiempos de retención absolutos de un compuesto dado varían de un cromatograma al siguiente.

Volumen de Retención (V_R): es el volumen de fase móvil requerido para la elución de un componente. Se puede calcular a partir del tiempo de retención y de la velocidad de flujo en mL/min:

$$V_R = t_R \times F$$

Número de Platos Teóricos (N): es una medida de la eficiencia de la columna. Para los picos gaussianos, se calcula por la ecuación:

$$N = 16 \left(\frac{t_R}{W} \right)^2$$

en donde t_R es el tiempo de retención de la sustancia y W es el ancho del pico en su base, que se obtiene extrapolando los lados relativamente rectos del pico hasta la línea de base. El valor de N depende de la

sustancia cromatografiada así como de las condiciones operativas, tales como la velocidad de flujo y la temperatura de la fase móvil o gas transportador, la calidad del relleno, la uniformidad del relleno dentro de la columna y, para columnas capilares, el espesor de la película de fase estacionaria, el diámetro interno y la longitud de la columna.

Cuando se usan integradores electrónicos, puede ser conveniente determinar el número de platos teóricos por la ecuación:

$$N = 5,54 \left(\frac{t_R}{W_{h/2}} \right)^2$$

donde $W_{h/2}$ es el ancho del pico a la mitad de la altura. Sin embargo, en caso de discrepancias, sólo se deben usar las ecuaciones basadas en el ancho del pico en la línea base.

Relación Pico/Valle (p/v): la p/v se puede emplear como un criterio de aptitud del sistema en una prueba de sustancias relacionadas cuando no se logra la separación entre dos picos en la línea base. La *Figura 2* representa una separación incompleta de dos sustancias, donde H_p es la altura del pico menor por encima de la línea base extrapolada y H_v es la altura en el punto más bajo de la curva que separa los picos menor y mayor por encima de la línea base extrapolada:

$$p/v = H_p/H_v$$

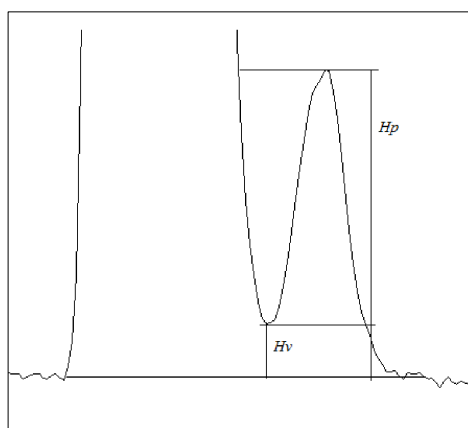


Figura 2. Determinación de la relación pico/valle.

Retardo Relativo (R_{ret}): es el cociente de la distancia (b) recorrida por el analito y la distancia (c) recorrida simultáneamente por un compuesto de referencia (ver la *Figura 3*) y se usa en una

cromatografía planar.

$$R_{ret} = b / c$$

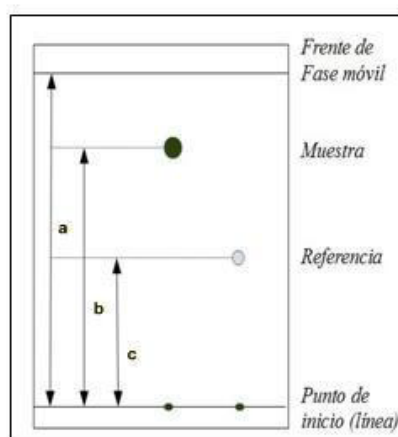


Figura 3. Cromatografía planar típica

Retención relativa (r): es el cociente entre el tiempo de retención ajustado de un componente y el de otro usado como referencia obtenido en condiciones idénticas:

$$r = (t_{R2} - t_M) / (t_{R1} - t_M)$$

donde t_{R2} es el tiempo de retención medido desde el punto de inyección del compuesto de interés; t_{R1} es el tiempo de retención medido a partir del punto de inyección del compuesto usado como referencia; y t_M es el tiempo muerto, todos determinados en condiciones experimentales idénticas en la misma columna.

Tiempo de Retención Relativo (RRT): también conocido como tiempo relativo no ajustado, es la relación entre los tiempos de retención de un pico (t_{R2}) con respecto a otro (t_{R1}) en un mismo

cromatograma.

$$RRT = t_{R2} / t_{R1}$$

El símbolo r_G también se usa para designar los valores de retención relativa no ajustados.

Factor de Retardo (R_f): el factor de retardo es el cociente entre la distancia (b) recorrida por el centro de la mancha y la distancia (a) recorrida simultáneamente por la fase móvil y se usa en cromatografía planar. Usando los símbolos de la *Figura 3*:

$$R_f = \frac{b}{a}$$

Factor de Retención (k): al factor de retención también se le conoce como el factor de capacidad (k'). Se define como:

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

$k = \frac{\text{cantidad de sustancia en la fase estacionaria}}{\text{cantidad de sustancia en la fase móvil}}$

$k = \frac{\text{tiempo de la sustancia en la fase estacionaria}}{\text{tiempo de la sustancia en la fase móvil}}$

El factor de retención de un componente se puede determinar a partir del cromatograma:

$$k = (t_R - t_M)/t_M$$

Resolución (R_s): la resolución es la separación de dos componentes en una mezcla, calculada por:

$$R_s = 2(t_{R2} - t_{R1})/(W_1 + W_2)$$

donde t_{R2} y t_{R1} son los tiempos de retención de los dos componentes; y W_2 y W_1 son los anchos correspondientes en las bases de los picos obtenidos extrapolando los lados relativamente rectos de los picos hasta la línea de base.

Cuando se usan integradores electrónicos, puede ser conveniente determinar la resolución, mediante

la ecuación:

$$R_s = 1,18(t_{R2} - t_{R1})/(W_{1,h/2} + W_{2,h/2})$$

Factor de Separación (α): el factor de separación es la retención relativa calculada para dos picos adyacentes (por convención, el valor del factor de separación siempre es >1):

$$\alpha = k_2/k_1$$

Factor de Simetría (T): el factor de simetría (también conocido como factor de asimetría o factor de cola) de un pico (ver la *Figura 4*) se calcula por:

$$T = W_{0,05}/2f$$

donde $W_{0,05}$ es el ancho del pico al 5% de la altura y f es la distancia del máximo del pico hasta el borde inicial del pico, midiendo la distancia en un punto ubicado al 5% de la altura desde de la línea base.

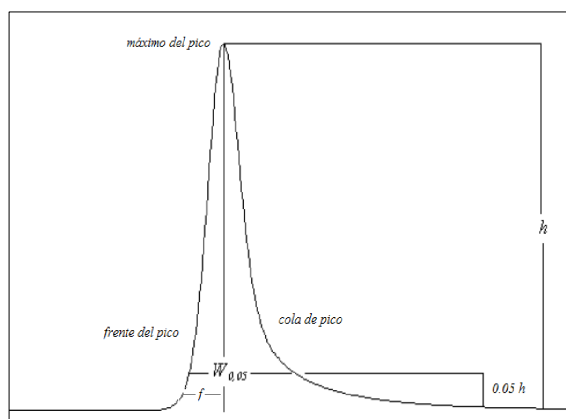


Figura 4. Pico cromatográfico asimétrico

APTITUD DEL SISTEMA

Aptitud del sistema en CLAE y CG

La verificación de la aptitud del sistema es una parte integral de los métodos de cromatografía de líquidos y de gases. Estas pruebas tienen por objeto verificar que el sistema cromatográfico resulta adecuado para el análisis que se pretende efectuar.

Las pruebas se basan en el concepto de que el equipo, los sistemas electrónicos, las operaciones analíticas y las muestras analizadas constituyen un sistema integral que se puede evaluar como tal.

Los parámetros de aptitud del sistema se determinan para el pico de la sustancia ensayada, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente.

Los factores que pueden afectar el comportamiento cromatográfico incluyen lo siguiente:

- Composición, fuerza iónica, temperatura y pH aparente de la fase móvil.
- Velocidad de flujo, dimensiones de la columna, temperatura de la columna y presión.
- Características de la fase estacionaria, incluyendo el tipo de soporte cromatográfico (basado en partículas o monolítico), tamaño de partícula, tamaño de poro y área específica.
- En fase reversa y otras modificaciones superficiales de las fases estacionarias, el grado de modificación química (según se expresa mediante recubrimiento exhaustivo (end-capping), carga de

carbón, etc.)

La resolución R es una función de la eficiencia de la columna N , y se especifica para asegurar que las sustancias que eluyan muy cercanas se resuelvan entre sí y para asegurar que los estándares internos se resuelvan de las sustancias a ensayar. La eficiencia de la columna puede especificarse también como un requisito de aptitud del sistema, especialmente si hay un solo pico de interés en el cromatograma, sin embargo, el valor aislado de eficiencia no puede asegurar la resolución para el sistema en estudio. La eficiencia de la columna es una medida de la agudeza de los picos, importante para detectar componentes en baja concentración.

Las inyecciones repetidas de una preparación estándar u otras soluciones estándar se comparan entre sí para determinar si se cumplen los requisitos de precisión. A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, para calcular la desviación estándar relativa, $S_R(RSD)$, se emplean los datos de cinco inyecciones repetidas del estándar si el requisito es 2,0% o menor, y seis inyecciones repetidas si el requisito de la desviación estándar relativa es mayor de 2,0%. La desviación estándar relativa S_R se calcula según la fórmula siguiente:

$$\%RSD = \frac{100}{\bar{x}} \left(\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N - 1} \right)^{1/2}$$

Requisitos para Desviación Estándar Relativa

B (%)	Número de Inyecciones Individuales			
	3	4	5	6
	RSD Máxima Permitida			
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27

Resulta indispensable a lo largo de todo el procedimiento cromatográfico cumplir con los criterios de adecuabilidad del sistema. El diseño del esquema de verificación del sistema se hará con base en la frecuencia de uso del procedimiento, experiencia con el sistema cromatográfico, etc.

El factor de asimetría T , una medida de la

Para la valoración en una monografía de un fármaco donde el valor es 100% para la sustancia pura, y no se especifica una desviación estándar relativa máxima, se calcula la desviación estándar relativa máxima permitida para una serie de inyecciones de la solución de referencia como:

$$\%RSD = \frac{KB\sqrt{n}}{t_{90\%}}, n - 1$$

donde K es una constante (0,349), obtenida a partir de la expresión $K = (0,6/\sqrt{2}) \times (t_{90\%,5/\sqrt{6}})$, en la que $0,6/\sqrt{2}$ representa la desviación estándar relativa porcentual después de seis inyecciones para $B = 1,0$; B es el límite superior provisto en la definición de la monografía individual menos 100%; n es el número de inyecciones repetidas de la solución de referencia ($3 \leq n \leq 6$); y $t_{90\%, n-1}$ es el valor t de Student al 90% del nivel de probabilidad (dos colas) con $n-1$ grados de libertad.

A menos que se indique de otro modo, la desviación estándar relativa máxima permitida no excede del valor apropiado provisto en la tabla de requisitos de repetibilidad. Este requisito no se aplica a las pruebas para sustancias relacionadas.

simetría del pico, es 1 para los picos perfectamente simétricos y su valor aumenta a medida que la asimetría es más pronunciada (ver *Figura 4*). En algunos casos, pueden observarse valores menores de la unidad. Como consecuencia de la asimetría del pico, la integración y la precisión se tornan menos confiables.

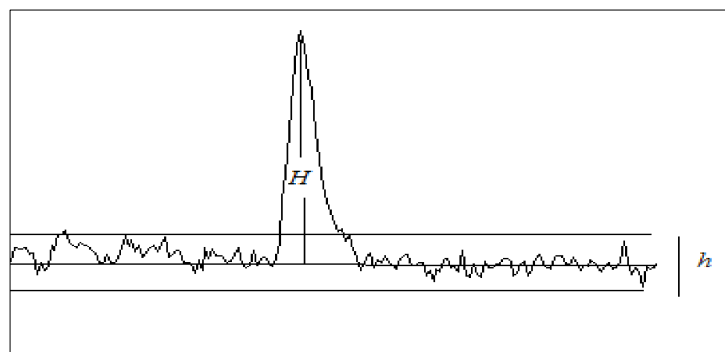


Figura 5. Ruido y pico cromatográfico, componentes de la relación S/N

La relación señal-ruido (S/N) es un parámetro útil de aptitud del sistema. La S/N se calcula según la fórmula:

$$S/N = 2H/h$$

donde H es la altura del pico medido a partir del ápice del pico hasta la línea base extrapolada sobre una distancia ≥ 5 veces el ancho del pico a su altura media; y h es la diferencia entre el valor de ruido más grande y más pequeño observados sobre una distancia ≥ 5 veces el ancho del pico a su altura media y, si fuera posible, igualmente distribuida a ambos lados del pico de interés (ver la *Figura 5*).

Estas pruebas de aptitud del sistema se realizan recolectando datos a partir de inyecciones repetidas del estándar u otras soluciones según se especifica en la monografía individual.

La especificación de parámetros definidos en una monografía no excluye el uso de otras condiciones de operación aptas. Se permiten ajustes únicamente cuando:

- se encuentran disponibles estándares adecuados (incluyendo estándares de referencia) para todos los compuestos usados en la prueba de aptitud; y
- esos estándares muestran que los ajustes mejoraron la calidad de la cromatografía con respecto a los requisitos de aptitud del sistema.

No se deben realizar ajustes a los parámetros cromatográficos a fin de cumplir con los requisitos de aptitud del sistema para compensar fallas en la columna o mal funcionamiento del sistema.

Aptitud del Sistema en Cromatografía en capa delgada

Los criterios de aptitud del sistema se indican en las monografías individuales para verificar que la separación y detección necesarias en los ensayos de identificación, ensayos límites de sustancias relacionadas y/o cuantificación son alcanzadas para un desempeño satisfactorio.

Identificación

Verificación del poder de separación para identificación.

En caso de que sea necesario la monografía individual indicará un criterio de resolución entre dos manchas de R_f similar, a fin de garantizar la identificación de la sustancia en ensayo.

Generalmente la verificación del poder de separación es lograda a través del uso de reactivos que cumplen con lo descrito en el capítulo de Reactivos, indicadores y soluciones.

Ensayo de sustancias relacionadas

Las manchas secundarias en el cromatograma de la solución muestra son visualmente comparadas con las manchas obtenidas de la solución de impurezas o la mancha obtenida de la solución de referencia indicada en la monografía individual.

Verificación del poder de separación

En caso de que sea necesario la monografía individual indicará un criterio de resolución entre dos manchas de R_f similar.

Verificación del poder de detección

El poder de detección es adecuado si la mancha o la banda es claramente visible en el cromatograma obtenido con la solución de referencia más diluida.

AJUSTES DE LAS CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS EN SISTEMAS ISOCRÁTICOS DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA

Los métodos analíticos presentados en esta farmacopea fueron validados y en la mayoría de las aplicaciones se muestran plenamente aceptables en términos de especificidad, exactitud, precisión, linealidad, rango, robustez y cuando corresponde en límites de detección y cuantificación.

Considerando que las técnicas deben ser verificadas en cuanto a su estado de validación, respecto a las formulaciones objeto de análisis, pueden existir circunstancias en que se torna necesaria la realización de alteraciones, teniendo en cuenta las necesidades específicas.

De esta forma, se presenta un conjunto de parámetros que pueden ser modificados, aisladamente o en conjunto y sin la necesidad de

someter el método a re-validación, siempre que la documentación generada con la utilización del método evidencie que los resultados son equivalentes a los obtenidos con el método oficial. A continuación se detallan las máximas variaciones permitidas, debiéndose siempre verificar los parámetros de aptitud del sistema especificados en la monografía individual.

Composición de la fase móvil: $\pm 30\%$ relativo o $\pm 2\%$ absoluto del componente minoritario (el que sea mayor). Ningún otro componente podrá superar el 10% absoluto.

pH del componente acuoso de la fase móvil: ± 0.2 unidades y en caso de análisis de sustancias no ionizables ± 1.0 unidades, a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual.

Concentración de sal en un buffer: $\pm 10\%$, siempre que se cumpla con la variación de pH permitida.

Volumen de inyección: se acepta una disminución del volumen de inyección hasta tanto lo permitan el límite de cuantificación y la precisión.

Parámetros de la columna:

Dimensiones de la columna:

- *Longitud* : $\pm 70\%$

- *Diámetro interno*: $\pm 25\%$, siempre que se mantenga constante la velocidad lineal. Para ello se

deberá ajustar el flujo utilizando como orientación la fórmula siguiente:

$$F_2 = F_1(l_2 d_2^2)/l_1 d_1^2$$

Siendo:

F_1 = Flujo establecido en la técnica validada

F_2 = Flujo de trabajo

d_1 = Diámetro interno de la columna establecido en la técnica validada

d_2 = Diámetro interno de la columna utilizada

l_1 = Longitud de la columna establecida en la técnica validada

l_2 = Longitud de la columna utilizada

Fase estacionaria:

- *Tamaño de partícula*: Se podrá reducir hasta un 50%

Temperatura: $\pm 10^\circ\text{C}$; sin exceder 60°C a menos que en la monografía individual se especifique una temperatura mayor a 60°C , en cuyo caso la temperatura no podrá aumentarse.

Flujo: $\pm 50\%$ o de acuerdo a la fórmula $F_2 = F_1 (l_2 d_2^2)/l_1 d_1^2$ en caso de modificarse las dimensiones de la columna.

En ningún caso se permite la modificación en la longitud de onda del detector, cambios en la composición cualitativa de la fase móvil, aumento del tamaño de partícula ni aumento del volumen de inyección.

120. DETERMINACIÓN DE AGUA MERCOSUR

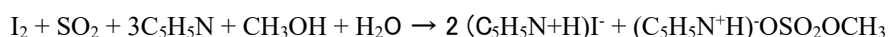
Muchas sustancias se encuentran en forma de hidrato o contienen agua adsorbida, por lo que resulta relevante su determinación por métodos específicos.

En función de la naturaleza de la sustancia, en la monografía individual se especificará alguno de los métodos que se describen a continuación.

1. MÉTODO VOLUMÉTRICO (MÉTODO DE KARL FISCHER)

La determinación volumétrica de agua está basada en la reacción cuantitativa del agua con una solución anhidra de dióxido de azufre e iodo en

presencia de una solución amortiguadora, que reacciona con los iones hidrógeno, según la siguiente ecuación:

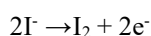


En la solución volumétrica original, conocida como Reactivo de Karl Fischer, el dióxido de azufre y el iodo se disuelven generalmente en piridina y metanol, pudiéndose utilizar otros solventes y/o bases, en cuyo caso es necesario verificar la estequiometría y la ausencia de interferencias. Para este propósito pueden utilizarse reactivos comerciales teniendo en cuenta las recomendaciones del proveedor.

Existen dos métodos diferentes basados en la reacción con el iodo: uno es la titulación volumétrica y el otro es un método de titulación coulombimétrica.

En el primero, el iodo se disuelve en el reactivo y el contenido de agua es determinado midiendo la cantidad de iodo consumido como resultado de la reacción con el agua. La muestra en ensayo puede valorarse con el Reactivo directamente o el análisis puede realizarse mediante un procedimiento de valoración indirecta. La estequiometría de la reacción no es exacta y la reproducibilidad de la determinación depende de factores tales como las concentraciones relativas de los componentes del Reactivo, la naturaleza del solvente inerte utilizado para disolver la muestra en ensayo y la técnica utilizada en la determinación. Por lo tanto, resulta necesario estandarizar previamente la técnica a fin de conseguir una exactitud adecuada. La precisión del método depende de la eficacia de la eliminación de la humedad atmosférica del sistema.

En la titulación coulombimétrica, el iodo es producido por la electrólisis de un reactivo de Karl Fischer que contiene al ión yoduro. El contenido de agua en una muestra puede ser determinado midiendo la cantidad de electricidad que se requiere para la producción de iodo durante la titulación.



a. Método volumétrico directo

Aparato - Dado que el reactivo de Karl Fischer es altamente higroscópico, el aparato debe garantizar una exclusión de la humedad atmosférica. La determinación del punto final debe ser adecuada.

En el caso de la valoración directa de una solución incolora, el punto final se puede observar visualmente como un cambio de color amarillo intenso a ámbar. El caso inverso se observa cuando se realiza una valoración por retorno (indirecta) de una muestra en ensayo. Sin embargo, de forma más habitual el punto final se determina de forma electrométrica utilizando un aparato con un circuito eléctrico simple que genera un potencial aplicado de aproximadamente 200 mV entre un par de electrodos de platino sumergidos en la solución que se desea valorar. En el final de la valoración un ligero exceso de reactivo aumenta el flujo de corriente entre 50 y 150 μA durante un período de 30 segundos a 30 minutos, dependiendo de la solución que se esté valorando. Este período es menor en el caso de sustancias que se disuelven en el reactivo. En algunos tituladores volumétricos automáticos el cambio abrupto de corriente o de potencial en el punto final hace cerrar una válvula operada por solenoide que controla la bureta que suministra la solución volumétrica. Los aparatos disponibles comercialmente comprenden por lo general un sistema cerrado que consta de una o dos buretas automáticas y un vaso de valoración cubierto herméticamente, equipado con los electrodos necesarios y un agitador magnético. El aire en el sistema se mantiene seco con un desecante adecuado, por ejemplo cloruro de calcio anhidro o gel de sílice, y el vaso de valoración puede purgarse mediante una corriente de nitrógeno seco o de aire seco.

Reactivo - El reactivo de Karl Fischer puede prepararse por cualquiera de los métodos indicados a continuación. [Nota: el cloroformo y el metanol empleados para la preparación del reactivo deben tener un contenido de agua inferior a 0,1 mg por mL. El metilcellosolve y el éter monometílico de dietilenglicol deben tener un contenido de agua inferior a 0,3 mg por mL].

Método a - Agregar 125 g de iodo a una solución que contenga 670 mL de metanol y 170 mL de

piridina, y enfriar. Colocar 100 mL de piridina en una probeta graduada de 250 mL y, manteniendo la piridina fría en un baño de hielo, introducir dióxido de azufre seco hasta alcanzar un volumen de 200 mL. Agregar lentamente esta solución a la mezcla de iodo enfriada agitando hasta disolver el iodo. Transferir la solución al aparato y dejar la solución en reposo durante 24 horas antes de estandarizar. Un mL de esta solución recientemente preparada equivale aproximadamente a 5 mg de agua. Proteger la solución de la luz mientras se esté utilizando. Para determinar agua en cantidades de trazas (menos de 1%), es preferible usar un Reactivo con un factor de equivalencia de agua de no más de 2,0; el cual generará el consumo de un volumen más significativo de solución volumétrica.

Método b - Disolver 63 g de iodo en 100 mL de piridina, con un contenido de agua inferior a 1 mg por mL, enfriar la solución en baño de hielo y hacer pasar dióxido de azufre seco a través de esta solución hasta que el aumento de peso sea de 32 g. Llevar a 500 mL agregando cloroformo o metanol y dejar en reposo durante no menos de 24 horas antes de usar.

Método c - Disolver 102 g de imidazol, con un contenido de agua inferior a 0,1 %, en 350 mL de metilcellosolve o éter monometílico de dietilenglicol, enfriar la solución en baño de hielo y hacer pasar dióxido de azufre seco a través de esta solución hasta que el aumento de peso sea de 64 g, manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Disolver 50 g de iodo en esta solución y dejar en reposo durante no menos de 24 horas antes de usar.

Método d - Hacer pasar dióxido de azufre a través de 150 mL de metilcellosolve hasta que el aumento de peso sea de 32 g. A esta solución, previamente enfriada en un baño de hielo, agregar 250 mL de metilcellosolve o cloroformo que contiene 81 g de 2-metilaminopiridina, con un contenido de agua inferior a 1 mg por mL. Disolver 36 g de iodo en esta solución y dejar en reposo durante no menos de 24 horas antes de usar.

El reactivo de Karl Fischer, preparado por cualquiera de estos métodos, debe estandarizarse dentro de un período de 1 hora antes de su uso o diariamente si su uso es continuo, dado que su actividad para la determinación de agua cambia con el tiempo. Almacenar el reactivo refrigerado, protegido de la luz y la humedad.

Puede utilizarse una solución estabilizada de reactivo de tipo Karl Fischer disponible comercialmente. También pueden utilizarse reactivos disponibles comercialmente que contengan disolventes o bases diferentes a la piridina o alcoholes diferentes al metanol. Éstos pueden ser soluciones individuales o reactivos

formados in situ combinando los componentes de los reactivos presentes en dos soluciones distintas.

El reactivo diluido requerido en algunas monografías debe diluirse de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Como diluyente puede utilizarse metanol u otro solvente adecuado, como el éter monometílico de dietilenglicol.

Estandarización - Colocar una cantidad suficiente de metanol o de otro solvente adecuado en el vaso de valoración para cubrir los electrodos y agregar suficiente *Reactivo* hasta obtener el color característico del punto final, o $100 \pm 50 \mu A$ de corriente continua con un potencial aplicado de aproximadamente 200 mV.

Se puede usar Agua Purificada, tartrato de sodio dihidrato, un Estándar de Referencia farmacopeico, o un estándar comercial con un certificado de análisis trazable hasta un estándar farmacopeico para estandarizar el *Reactivo*. El factor de equivalencia del reactivo, el volumen de valoración recomendado, el tamaño de la bureta y la cantidad de estándar que se va a pesar son factores a considerar al momento de seleccionar el estándar y la cantidad que se va a usar. Para Agua Purificada o estándares de agua, agregar rápidamente entre 2 y 250 mg de agua, pesados con exactitud, y valorar hasta el punto final. Calcular el factor de equivalencia del agua, F, en mg de agua por mL de reactivo, por la fórmula:

$$F = P/V$$

en donde P es el peso, en mg, del agua contenida en la alícuota de estándar usado; y V es el volumen, en mL, del *Reactivo* usado en la valoración. Para tartrato de sodio dihidrato ($C_4H_4Na_2O_6 \cdot 2H_2O$), agregar rápidamente entre 20 y 125 mg pesados con exactitud, y valorar hasta el punto final. El factor de equivalencia de agua F, en mg de agua por mL de reactivo, se calcula por la fórmula:

$$F = (36,04/230,08) P/V$$

en donde 36,04 es dos veces el peso molecular de agua y 230,08 es el peso molecular del tartrato de sodio dihidrato; P es el peso, en mg, del tartrato de sodio dihidrato; y V es el volumen, en mL, del *Reactivo* consumido en la valoración. [NOTA: la solubilidad del tartrato de sodio dihidrato en metanol es tal que se podría necesitar metanol adicional para posteriores valoraciones del estándar].

Preparación de la muestra - A menos que se especifique de otro modo en la monografía individual, utilizar una cantidad pesada o medida con exactitud de la muestra en análisis con un contenido de agua estimado entre 2 y 250 mg. La cantidad de agua depende del factor de equivalencia de agua del *Reactivo* y del método de determinación del punto final. En la mayoría de los casos, se puede

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

estimar la cantidad mínima de la muestra (P_m), en mg, por la fórmula:

$$P_m = FCV/Kf$$

en donde F es el factor de equivalencia de agua del Reactivo, en mg por mL; C es el volumen usado, en porcentaje de la capacidad de la bureta; V es el volumen de la bureta, en mL; y Kf es el límite o contenido esperado de agua en la muestra, en porcentaje. C está generalmente entre 30% y 100% para la valoración manual, y entre 10% y 100% para el método instrumental de determinación del punto final. [Nota: Se recomienda que el producto de FCV sea mayor o igual a 200 para el cálculo, a fin de asegurar que la cantidad mínima de agua valorada sea mayor o igual a 2 mg.]

Si la muestra en análisis es un aerosol con propelente conservarla en el congelador durante no menos de 2 horas, abrir el envase y analizar 10,0 mL de la muestra bien mezclada. Para valorar la muestra, determinar el punto final a una temperatura de 10°C o mayor.

Si la muestra en análisis son cápsulas, utilizar una porción del contenido homogeneizado de no menos de 4 cápsulas. Si fuera necesario moler el contenido a polvo fino.

Si la muestra en análisis son comprimidos, utilizar el polvo de no menos de 4 comprimidos molidos hasta polvo fino en una atmósfera con valores de temperatura y humedad relativa que no afecten los resultados.

En los casos en los que la monografía especifique que la muestra en análisis es higroscópica, colocar una porción del sólido pesado con exactitud en un vaso de valoración, procediendo inmediatamente de forma de evitar la absorción de humedad atmosférica.

Si la muestra está constituida por una cantidad definida de sólido como producto liofilizado o polvo dentro de un vial, utilizar una jeringa seca para inyectar un volumen adecuado de metanol u otro solvente apropiado, medido con exactitud, en un recipiente tarado y agitar hasta disolver la muestra. Con la misma jeringa, retirar la solución del recipiente, transferirla a un vaso de valoración preparado según se indica en *Procedimiento* y valorar inmediatamente. Determinar el gasto de reactivo empleado en la valoración del volumen de solvente utilizado para preparar la muestra y restar este valor al obtenido en la valoración de la muestra en análisis. Secar el recipiente y su cierre a 100°C durante 3 horas, dejar que se enfríen en un desecador y pesar. Determinar el peso de la muestra analizada a partir de la diferencia en peso con respecto al peso inicial del recipiente.

Cuando sea apropiado, el agua puede ser desorbida o liberada de la muestra mediante calor en un horno externo conectado al vaso, al que se transfiere con ayuda de un gas inerte y seco como

nitrógeno puro. Se debe tener en cuenta y corregir cualquier deriva, debida al gas transportador. Seleccionar las condiciones de calentamiento para evitar la formación de agua como resultado de la deshidratación debida a la descomposición de los componentes de la muestra, lo cual puede invalidar este método.

Procedimiento - A menos que se especifique de otro modo en la monografía individual, transferir suficiente metanol u otro solvente adecuado al vaso de valoración asegurándose de que el volumen sea suficiente para cubrir los electrodos (aproximadamente 30-40 mL) y valorar con el *Reactivo* hasta el punto final electrométrico o visual para consumir la humedad que pudiera estar presente. (No considerar el volumen consumido en el cálculo). Agregar rápidamente la muestra preparada según se indica en *Preparación de la muestra*, mezclar y valorar con el *Reactivo* hasta el punto final electrométrico o visual. Calcular el contenido de agua en la muestra, en porcentaje, por la fórmula:

$$\%_{\text{agua}} = (VF \times 100)/m$$

en donde V es el volumen, en mL, del *Reactivo* consumido en la valoración; F es el factor de equivalencia de agua del *Reactivo* y m la masa de la muestra, en mg.

b. Método por retorno (indirecto)

Principio - En esta valoración se agrega un exceso de *Reactivo* a la muestra, se espera un tiempo suficiente para que se complete la reacción y se valora el *Reactivo* no consumido con una solución estándar de agua en un solvente como el metanol. El procedimiento de valoración por retorno se aplica de forma general y evita los problemas que pueden surgir en la valoración directa de sustancias en las que el agua unida se libera lentamente.

Aparato, Reactivo y Preparación de la muestra - Usar el *Método volumétrico directo*.

Preparación y Estandarización de la Solución de Agua - Preparar una Solución de Agua diluyendo 2 mL de agua con metanol u otro solvente adecuado hasta 1000 mL. Estandarizar esta solución valorando 25,0 mL con el *Reactivo*, previamente estandarizado según se indica en *Estandarización del Reactivo*. Calcular el contenido de agua (C_{agua}), en mg por mL, de la Solución de Agua, por la fórmula:

$$C_{\text{agua}} = VF/25$$

en donde V es el volumen del *Reactivo* consumido, en mL y F es el factor de equivalencia de agua del *Reactivo*, en mg por mL.

Procedimiento - Transferir suficiente metanol u otro solvente adecuado al vaso de valoración, asegurándose de que el volumen sea suficiente para cubrir los electrodos (aproximadamente 30 a 40 mL) y valorar con el *Reactivo* hasta el punto final electrométrico o visual. Agregar rápidamente la muestra, mezclar y agregar un exceso, medido con exactitud, de *Reactivo*. Esperar un tiempo suficiente para que se complete la reacción y valorar el *Reactivo* no consumido con la *Solución de Agua estandarizada* hasta el punto final electrométrico o visual. Calcular el contenido de agua (%_{agua}) de la muestra, en porcentaje, por la fórmula:

$$\%_{\text{agua}} = F (X' - XR)100/m$$

en donde F es el factor de equivalencia de agua del *Reactivo*, en mg/mL; X' es el volumen, en mL, del *Reactivo* agregado después de introducir la muestra; X es el volumen, en mL, de la *Solución de Agua estandarizada* necesaria para neutralizar el *Reactivo* no consumido; R es el cociente, V/25 (mL de *Reactivo*/mL de *Solución de Agua*), determinado a partir de la *Estandarización de la Solución de Agua* para valoraciones volumétricas por retorno (indirecto) y m la masa de la muestra, en mg.

c. Método coulombimétrico

Principio - Para la determinación coulombimétrica del agua se utiliza la reacción de Karl Fischer. El iodo, sin embargo, no se agrega en forma de solución volumétrica sino que se obtiene por oxidación anódica en una solución que contiene yoduro. La celda de reacción consta normalmente de un amplio compartimento anódico y de un pequeño compartimento catódico, separados entre sí por un diafragma. También pueden utilizarse otros tipos adecuados de celdas de reacción (por ej. sin diafragma). Cada compartimento tiene un electrodo de platino que conduce la corriente a través de la celda. El iodo, que se produce en el electrodo anódico, reacciona inmediatamente con el agua que está presente en el compartimento. Cuando se ha consumido toda el agua, se produce un exceso de iodo que normalmente se detecta electrométicamente, lo que indica el punto final. La humedad se elimina del sistema mediante pre-electrólisis. No es necesario cambiar la solución del vaso después de cada determinación. Un requisito de este método es que cada componente de la muestra sea compatible con los demás componentes y que no se produzcan reacciones secundarias. Normalmente las muestras son transferidas al vaso en forma de solución mediante la inyección a través de un septo. Los gases se pueden introducir en la celda utilizando un tubo de entrada de gas adecuado. La precisión del método depende fundamentalmente del grado de eliminación de la humedad atmosférica en el sistema; por tanto, la introducción de sólidos en la celda puede requerir precauciones tales como

trabajar en una atmósfera de gas inerte seco. El control del sistema se puede efectuar midiendo la deriva de la línea de base, lo cual no excluye la necesidad de una corrección con un blanco cuando se usa vehículo de introducción de la muestra. Este método es especialmente adecuado para sustancias químicas inertes como hidrocarburos, alcoholes y éteres. En comparación con la valoración volumétrica de Karl Fischer, la coulombimetría es un micrométodo.

Cuando sea apropiado, el agua puede ser desorbida o liberada de la muestra mediante calor en un horno externo conectado al vaso, al que se transfiere con ayuda de un gas inerte y seco como nitrógeno puro. Se debe tener en cuenta y corregir cualquier deriva debida al gas transportador. Seleccionar las condiciones de calentamiento para evitar la formación de agua como resultado de reacciones de descomposición por la deshidratación de los componentes de la muestra, lo cual puede invalidar este método.

Aparato - Puede ser utilizado cualquier aparato comercialmente disponible que conste de un sistema absolutamente hermético equipado con los electrodos necesarios y un agitador magnético. El microprocesador del instrumento controla el procedimiento analítico y muestra los resultados.

Reactivo - Las soluciones electrolíticas pueden prepararse por alguno de los métodos indicados a continuación, también pueden emplearse reactivos comerciales. [NOTA: el cloroformo y el metanol empleados para la preparación del reactivo deben tener un contenido de agua inferior a 0,1 mg/mL. El metilcellosolve y el éter monometílico de dietilenglicol deben tener un contenido de agua inferior a 0,3 mg/mL].

Método a - SOLUCIÓN DEL ANOLITO: Disolver 102 g de imidazol en 900 mL de metanol, enfriar la solución en un baño de hielo y hacer pasar dióxido de azufre seco a través de la solución, mantenida a una temperatura inferior a 30 °C, hasta que el aumento de peso sea de 64 g. Disolver con agitación 12 g de iodo, agregar una cantidad apropiada de agua a la solución hasta que el color del líquido vire de marrón a amarillo y diluir a 1 litro con metanol. SOLUCIÓN DEL CATOLITO: Disolver 24 g de clorhidrato de dietanolamina en 100 mL de metanol.

Método b - SOLUCIÓN DEL ANOLITO: Disolver 40 g de 1,3-di(4-piridil)propano y 30 g de dietanolamina en aproximadamente 200 mL de metanol y hacer pasar dióxido de azufre seco a través de la solución hasta que el aumento de peso sea de 25 g. Agregar 50 mL de carbonato de propileno y disolver 6 g de iodo en la solución. Agregar metanol para completar a 500 mL y agregar una cantidad apropiada de agua hasta que el color

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

del líquido vire de marrón a amarillo. **SOLUCIÓN DEL CATOLITO:** Disolver 30 g de clorhidrato de colina en metanol y diluir a 100 mL con el mismo solvente.

Método c - SOLUCIÓN DEL ANOLITO: Disolver 100 g de dietanolamina en 900 mL de metanol o en una mezcla de metanol y cloroformo (3:1) y hacer pasar dióxido de azufre seco a través de la solución hasta que el aumento de peso de la solución sea de 64 g. Disolver 20 g de iodo en la solución y agregar una cantidad apropiada de agua hasta que el color del líquido vire de marrón a amarillo. **SOLUCIÓN DEL CATOLITO:** Disolver 25 g de cloruro de litio en 1 litro de una mezcla de metanol y nitrometano (4:1).

Preparación de la muestra - Cuando la muestra sea un sólido soluble, se puede disolver una cantidad apropiada, pesada con exactitud, en metanol anhidro u otros solventes adecuados. Cuando la muestra sea un sólido insoluble, se puede extraer una cantidad apropiada, pesada con exactitud, usando un solvente anhidro adecuado y se puede inyectar en la solución del anolito. Alternativamente, se puede usar una técnica de evaporación en la que el agua se libere y evapore por calentamiento de la muestra en un tubo

en una corriente de gas inerte seco. El gas pasa luego al interior de la celda.

Cuando la muestra se va a usar directamente sin disolver en un solvente anhidro adecuado, se puede introducir una cantidad apropiada, pesada con exactitud, directamente en el compartimento anódico.

Cuando la muestra es un líquido miscible con metanol anhidro u otros solventes adecuados, se puede agregar una cantidad apropiada, pesada con exactitud, al metanol anhidro u otros solventes adecuados.

Procedimiento - Usando un dispositivo seco, inyectar o agregar directamente en el anolito una cantidad, medida con exactitud, de la muestra o de la preparación de la muestra que contenga entre 0,5 y 5 mg de agua, o la cantidad recomendada por el fabricante del instrumento, mezclar, y llevar a cabo la valoración coulombimétrica hasta el punto final electrométrico. Leer el contenido de agua de la preparación de la muestra directamente de la pantalla del instrumento y calcular el porcentaje presente en la sustancia. Realizar una determinación con un blanco, según sea necesario, y realizar las correcciones correspondientes.

2. MÉTODO AZEOTRÓPICO - DESTILACIÓN CON TOLUENO

Principio - Este método se basa en la destilación por arrastre con vapor de tolueno, del agua contenida en la muestra de un producto dado bajo condiciones establecidas.

Aparato - Utilizar un balón con fondo redondo, de vidrio, de 500 mL, A, conectado mediante una trampa, B, a un condensador de reflujo, C, usando juntas de vidrio esmerilado (ver Figura).

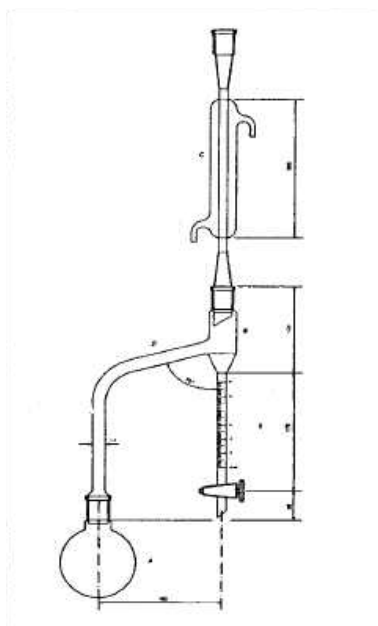


Figura - Aparato para la determinación de agua por destilación azeotrópica

Las dimensiones críticas de las piezas del aparato son las siguientes. El tubo de conexión, D,

tiene un diámetro interno de 9-11 mm. La trampa tiene una longitud de 235-240 mm. El condensador

debe ser de tubo recto, con una longitud aproximada de 400 mm y un diámetro interno de no menos de 8 mm. El tubo receptor, E, tiene una capacidad de 5 mL y su parte cilíndrica, con una longitud de 146 a 156 mm, está graduada en subdivisiones de 0,1 mL, de forma que el error de lectura no es mayor de 0,05 mL para cualquier volumen indicado. La fuente de calor es preferiblemente un calentador eléctrico con control reóstato o un baño de aceite. La parte superior del balón y el tubo de conexión pueden estar aislados.

Limpiar el tubo receptor y el condensador con una solución de limpieza adecuada, enjuagar exhaustivamente con agua y secar. Preparar el tolueno que se va a utilizar agitando con una pequeña cantidad de agua y destilarlo hasta separar el exceso de agua.

Procedimiento - Colocar en un balón seco una cantidad de la sustancia, pesada con exactitud, para obtener entre 2 y 4 mL de agua. Si la sustancia es de tipo pastoso, pesar sobre una lámina metálica ovalada con un tamaño que pase justo a través del cuello del balón. Si existe la posibilidad de que al

ingresar la sustancia se produzcan proyecciones, agregar una cantidad suficiente de material poroso (por ejemplo arena lavada y seca, tubos capilares, porcelana). Colocar aproximadamente 200 mL de tolueno en el balón, conectar el aparato y llenar el tubo receptor, E, con tolueno vertido a través de la parte superior del condensador. Calentar el balón suavemente durante 15 minutos y, una vez que el tolueno entre en ebullición, destilar a una velocidad de aproximadamente dos gotas por segundo hasta que la mayor parte del agua haya sido arrastrada, después aumentar la velocidad de destilación aproximadamente a cuatro gotas por segundo. Cuando aparentemente se haya destilado toda el agua, enjuagar el interior del tubo del condensador con tolueno. Continuar la destilación durante cinco minutos; luego retirar la fuente de calor, dejar que el tubo receptor se enfríe a temperatura ambiente y arrastrar el agua adherida a las paredes. Luego de finalizada la separación del agua y el tolueno, leer el volumen de agua y calcular el porcentaje presente en la sustancia.

3. MÉTODO GRAVIMÉTRICO

Procedimiento para Sustancias Químicas - Proceder según se indica en la monografía individual preparando la sustancia química según se indica en 680. *Pérdida por secado*.

Procedimiento para Drogas Vegetales - Proceder según se indica en 630. *Métodos de farmacognosia* de acuerdo a lo indicado en la monografía individual.

170. DETERMINACIÓN DE LA ROTACIÓN ÓPTICA MERCOSUR

INTRODUCCIÓN

La rotación óptica es la propiedad que presentan algunas sustancias líquidas o solutos en solución de rotar el plano de polarización de la luz polarizada que incide sobre las mismas.

Esta propiedad es característica de muchas sustancias que presentan centros quirales, constituidos muy frecuentemente por átomos de carbono con cuatro sustituyentes diferentes (centro asimétrico). El número máximo de isómeros ópticos posibles de una molécula es de 2^n , siendo n el número de centros asimétricos.

Las sustancias que rotan el plano de polarización en el sentido de las agujas del reloj son denominadas dextrógiras o isómeros ópticos (+), mientras que las que rotan el plano de polarización en la dirección opuesta son denominadas levógiras o isómeros ópticos (-). (Los símbolos d- y l- que anteriormente se usaban para indicar isómeros dextro- y levo- ya no se utilizan, debido a la confusión con los símbolos D- y L- que se refieren a las configuraciones relacionadas con el D-gliceraldehído. Los símbolos R y S así como α y β también se emplean para indicar la configuración, es decir, el ordenamiento de los átomos o grupos de átomos en el espacio).

Las sustancias quirales cuyas moléculas no son superponibles sino imágenes especulares se denominan enantiómeros. Estos tienen las mismas propiedades fisicoquímicas (densidad, índice de refracción, momento dipolo-dipolo, puntos de ebullición y fusión) excepto que rotan el plano de la luz polarizada la misma cantidad de grados en direcciones opuestas, y sus reacciones con otras sustancias quirales presentan características diferentes.

La polarimetría es una técnica conveniente para distinguir entre sí, isómeros ópticamente activos, a partir de la medición de la rotación óptica de una sustancia; también es un criterio importante de identidad y pureza enantiomérica, pudiendo emplearse con fines cuantitativos.

La rotación óptica varía con la temperatura, la longitud de onda de la luz incidente, el disolvente utilizado, la naturaleza de la sustancia y su concentración. Si una solución contiene dos sustancias ópticamente activas y estas no reaccionan entre sí, el ángulo de desvío será la suma algebraica de los ángulos de desvío de ambas.

POLARÍMETRO

Los polarímetros son aparatos que detectan la rotación óptica de modo visual (al igualar la intensidad de luz sobre dos campos) o mediante un

sistema fotoeléctrico, siendo estos últimos más exactos y precisos que los de medición visual.

La medición de la rotación óptica debe realizarse empleando un polarímetro capaz de apreciar diferencias de por lo menos 0.05° , a no ser que se especifique de otra forma en la monografía individual. Como fuente de luz se emplean lámparas de sodio, vapor de mercurio, xenón o halógeno-tungsteno entre otras, provistas de un dispositivo que permite transmitir un haz luminoso monocromático. Estas dos últimas lámparas mencionadas suelen ser menos costosas además de ser de larga duración y tener un amplio rango de longitudes de onda de emisión con respecto a las fuentes de luz tradicionales. La escala debe controlarse usando un estándar de referencia de polarización que consiste en placas de cuarzo certificadas. La linealidad de la escala debe ser verificada periódicamente por medio de una solución de materiales de referencia estándar de dextrosa y sacarosa.

El empleo de longitudes de onda menores, como por ejemplo las líneas de lámpara de mercurio a 578, 546, 436, 405 y 365 nm en un polarímetro fotoeléctrico pueden proporcionar ventajas en cuanto a la sensibilidad; con la consiguiente reducción de la concentración de la sustancia en el ensayo. En general, la rotación óptica observada en 436 nm es aproximadamente el doble y a 365 nm aproximadamente tres veces mayor que a 589 nm.

La reducción de la concentración de la sustancia en ensayo requerida para la medición a veces puede realizarse mediante la conversión de dicha sustancia en otra que posea una rotación óptica significativamente mayor. La rotación óptica también es afectada por el solvente empleado en la medición y esto debe especificarse en todos los casos.

PROCEDIMIENTO

La rotación óptica específica es un valor de referencia y se calcula a partir de la rotación óptica observada para una solución de muestra o para el líquido de acuerdo a lo especificado en la monografía. Las medidas de rotación óptica son realizadas a 589,3 nm a 25°C a no ser que se especifique lo contrario en la monografía individual. La temperatura experimental debe ser mantenida en $\pm 0,5^\circ\text{C}$ en relación al valor especificado.

Cuando se emplea un polarímetro con detección visual se debe utilizar el promedio entre no menos de cinco determinaciones corregidas por la lectura del blanco de solvente en el caso de soluciones y aire en el caso de líquidos. Cuando se emplea un polarímetro fotoeléctrico se realiza una sola medición corregida por el blanco del solvente en el

caso de soluciones y aire en el caso de líquidos. Usar el mismo tubo del polarímetro en la misma orientación para la muestra y el blanco.

La rotación óptica de las soluciones debe ser determinada dentro de los 30 minutos después de preparadas. En el caso de sustancias que pueden sufrir racemización o mutarrotación se debe tener especial cuidado estandarizando el tiempo entre el cual se prepara la solución y se realiza la lectura polarimétrica.

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, la rotación específica se calcula sobre la sustancia seca cuando la monografía específica *Pérdida por secado*, sobre la sustancia anhidra cuando se especifica *Determinación de agua*, o libre de solventes cuando se especifica *Contenido de solventes residuales*.

La exactitud y precisión de las medidas de rotación óptica pueden incrementarse si se toman las siguientes precauciones:

1) Se debe evitar la formación de burbujas de aire durante el llenado del tubo del polarímetro, esto es particularmente necesario para tubos micro y semi-micro.

2) Las muestras de sustancias líquidas o sólidas disueltas deben ser homogéneas y limpiadas.

3) Los elementos ópticos deben estar perfectamente alineados, al igual que la fuente de luz con respecto al camino óptico.

CÁLCULOS

Rotación óptica específica: se calcula a partir de la rotación óptica observada en la solución muestra, obtenida según se especifica en la monografía correspondiente.

Calcular la rotación óptica específica usando las siguientes fórmulas:

$$\text{Para líquidos } [\alpha]^{25}_D = \alpha / l d^{25}$$

$$\text{Para sustancias en solución } [\alpha]^{25}_D = 100 \alpha / l c$$

Donde:

α = rotación observada corregida, en grados a 25°C.

l = longitud del tubo del polarímetro en decímetros

d^{25} = densidad relativa del líquido a 25°C

c = concentración de la sustancia en porcentaje peso/volumen

$[\alpha]^{25}_D$ = rotación óptica específica determinada a 25°C y a 589,3 nm (línea D de la luz de sodio)

210. DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO EXTRAÍBLE DEL ENVASE

Los siguientes ensayos están diseñados para garantizar que las soluciones y suspensiones orales contenidas en envases multidosis, dispensadas como preparaciones líquidas o para reconstituir, y las soluciones inyectables en envases monodosis o multidosis, cuando se extraen de su envase original, proporcionen el volumen declarado en el rótulo del producto.

Para determinar el volumen extraíble del envase, seleccionar no menos de treinta envases y proceder según se indica para la forma farmacéutica correspondiente.

SOLUCIONES Y SUSPENSIONES ORALES, JARABES Y POLVOS EN ENVASES MULTIDOSIS, O SUSPENSIONES ORALES PARA RECONSTITUIR

Procedimiento - Seleccionar diez envases y proceder según se indica en el rótulo. Transferir el contenido de cada envase a sendas probetas graduadas y de capacidad tal que no exceda dos veces y media el volumen a medir, evitando la formación de burbujas y permitiendo que drenen durante un período no mayor de 30 minutos. Cuando el líquido quede libre de burbujas de aire, medir el volumen de cada uno.

Interpretación - El volumen promedio de la solución, suspensión o jarabe obtenido a partir de los diez envases no debe ser menor de 100% del volumen declarado en el rótulo y el volumen de ningún envase debe ser menor de 95 %. Debe repetirse el ensayo con veinte envases adicionales cuando:

a) El volumen promedio es menor de 100 % del declarado en el rótulo, pero el volumen de ningún envase es menor de 95 % de la cantidad declarada;

b) El volumen de no más de un envase es menor de 95 %; pero no menor de 90 % de volumen declarado en el rótulo.

El volumen promedio obtenido a partir de los treinta envases no debe ser menor de 100 % del volumen declarado en el rótulo y el volumen de no más de uno de los treinta envases puede ser menor de 95 %, pero no debe ser menor de 90 % del volumen declarado en el rótulo.

SOLUCIONES, EMULSIONES Y SUSPENSIONES INYECTABLES

Los envases de soluciones, emulsiones y suspensiones inyectables deben llenarse con un ligero exceso de volumen. Los excesos de volúmenes recomendados en la *Tabla* son generalmente suficientes para permitir la extracción y administración de los volúmenes declarados en el rótulo.

DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN DE INYECCIÓN EN LOS ENVASES ICH

Las suspensiones y emulsiones deben agitarse antes de extraer el contenido y antes de determinar la densidad. Las preparaciones viscosas y oleosas pueden entibiarse siguiendo las instrucciones de la etiqueta, si fuera necesario, y agitar minuciosamente justo antes de extraer el contenido. Luego, el contenido se enfría a una temperatura de 20 °C – 25 °C antes de medir el volumen. ▲ Las formulaciones de sólidos estériles se deben reconstituir de acuerdo a las instrucciones del rótulo para retirar su contenido. Luego se debe medir el contenido siguiendo los procedimientos para suspensiones, emulsiones o soluciones, según sea apropiado. ▲

Envases Monodosis

Seleccionar 1 envase si el volumen del envase es de 10 mL o más, 3 envases si el volumen nominal es más de 3 mL y menos de 10 mL, o 5 envases si el volumen nominal es 3 mL o menos. Tomar individualmente el contenido total de cada envase seleccionado con una jeringa seca de una capacidad que no exceda de tres veces el volumen a medir y provista con una aguja de calibre 21 con una longitud de no menos de 2,5 cm (1 pulgada). Expulsar cualquier burbuja de aire de la jeringa y la aguja, y luego descargar el contenido de la jeringa, sin vaciar la aguja, en una probeta calibrada y seca (calibrada para contener más que para verter los volúmenes marcados) de un tamaño tal que el volumen que se va a medir ocupe al menos el 40% de su volumen graduado. Como alternativa, el volumen del contenido, en mL, puede calcularse como la masa, en g, dividida por la densidad. Para envases con un volumen nominal de 2 mL o menos, el contenido de una cantidad suficiente de envases puede combinarse para obtener el volumen requerido para la medición, siempre que, para cada envase, se emplee un conjunto diferente y seco de jeringa y aguja. El contenido de

los envases de 10 mL o más se puede determinar abriéndolos y vaciando el contenido directamente en una probeta graduada o un vaso de precipitados tarado.

El volumen no es menor que el volumen nominal en el caso de envases examinados individualmente o, en el caso de envases con un volumen nominal de 2 mL o menos, no es menor que la suma de los volúmenes nominales de los envases tomados colectivamente.

Envases Multidosis

Para inyecciones en envases multidosis que declaran rendir un número específico de dosis de un volumen determinado, seleccionar 1 envase y proceder según se indica para los envases monodosis, empleando el mismo número de conjuntos diferentes de jeringa y aguja que el de dosis especificadas. El volumen es tal que cada jeringa no descarga menos de la dosis indicada.

Inyecciones en Cartuchos o Jeringas Prellenadas

Seleccionar 1 envase si el volumen es 10 mL o más, 3 envases si el volumen nominal es más de 3 mL y menos de 10 mL, o 5 envases si el volumen nominal es 3 mL o menos. Si fuera necesario, equipar los envases con los accesorios requeridos para su uso (aguja, émbolo, jeringa) y transferir a un vaso de precipitados tarado y seco todo el contenido de cada envase sin vaciar la aguja, empujando el émbolo en forma lenta y continua. Determinar el volumen, en mL, calculado como la masa, en g, dividida por la densidad.

El volumen medido de cada envase no es menor que el volumen nominal.

Soluciones Intravenosas de Gran Volumen

Para soluciones intravenosas, seleccionar 1 envase. Transferir el contenido a una probeta graduada seca, de una capacidad tal que el volumen que se va a medir ocupe al menos el 40% del volumen nominal de la probeta. Medir el volumen transferido. El volumen no es menor que el volumen nominal.

Tabla.

Volumen declarado (mL)	Exceso de volumen recomendado	
	Líquidos móviles	Líquidos viscosos
0,5	0,10 mL	0,12 mL
1,0	0,10 mL	0,15 mL
2,0	0,15 mL	0,25 mL
5,0	0,30 mL	0,50 mL
10,0	0,50 mL	0,70 mL
20,0	0,60 mL	0,90 mL
30,0	0,80 mL	1,20 mL
50,0 o más	2 %	3 %

250. DETERMINACIÓN DEL pH

El pH es un índice numérico que se emplea para expresar el grado de acidez de una solución. Por definición, $pH = -\log a_{H^+}$, donde a_{H^+} es la actividad del ión hidronio.

La determinación de pH se realiza mediante la medición de la diferencia de potencial entre un par de electrodos adecuados sumergidos en una misma solución. Uno de ellos es un electrodo indicador sensible a la actividad del ión hidronio, como el electrodo de vidrio, y el otro, es un electrodo de referencia de potencial constante, como por ejemplo, calomel o plata-cloruro de plata.

El pH de una solución a ser examinada se relaciona con el de una solución de referencia mediante la siguiente ecuación:

$$pH_x = pH_r + \frac{(E_x - E_r)}{k}$$

en la cual pH_x es el pH de la *Solución muestra*, pH_r es el pH de la *Solución de calibración*, E_x y E_r son los potenciales medidos cuando la celda contiene *Solución muestra* y *Solución de calibración*, respectivamente. El valor k es el cambio en el potencial por cada unidad de pH y es teóricamente $[0,0591631 + 0,000198(t - 25^\circ\text{C})]$ voltios a la temperatura t .

La determinación de pH se realiza empleando un medidor del pH, calibrado y capaz de reproducir valores con variaciones máximas de $\pm 0,05$ unidades de pH. La resolución del instrumento deberá ser de por lo menos 0,01 unidades de pH. Las mediciones se realizan a $25 \pm 2^\circ\text{C}$, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente.

Calibración-

Conviene destacar que cuando se calibra un medidor de pH empleando una *Solución de calibración* (solución reguladora acuosa) y luego se lo emplea para medir el pH de una solución no acuosa o una suspensión, se modifican la constante de ionización del ácido o la base, la constante dieléctrica del medio, el potencial de contacto de los líquidos de la pila (que puede ocasionar errores de aproximadamente 1 unidad de pH), así como la respuesta a los iones hidrógeno del electrodo empleado. Por estas razones, los valores obtenidos con estas soluciones de carácter parcialmente acuoso, pueden considerarse solamente como valores aparentes de pH.

Soluciones de calibración - Se preparan empleando patrones primarios o reactivos analíticos de calidad apropiada según corresponda. Estas soluciones se deben almacenar en envases químicamente resistentes, de cierre perfecto, como por ej., botellas de vidrio Tipo I. Las soluciones deben emplearse dentro de los 3 meses después de preparadas. La *Tabla* indica el pH de las soluciones en función de la temperatura.

Las concentraciones de las soluciones que se mencionan a continuación están expresadas en Molar (M).

Tetraoxalato de potasio 0,05 M - Disolver 12,71 g de $\text{KH}_3(\text{C}_2\text{O}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en agua libre de dióxido de carbono hasta obtener 1 litro.

Tartrato de potasio hidrogenado saturado a 25 °C - Agregar una cantidad suficiente de $\text{C}_4\text{H}_5\text{KO}_6$ a agua libre dióxido de carbono para exceder la saturación y decantar a 25°C antes de emplear. Preparar inmediatamente antes de usar.

Citrato de potasio dihidrogenado 0,05 M - Disolver 11,51 g de $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_7$, en agua libre de dióxido de carbono hasta obtener 1 litro. Preparar inmediatamente antes de usar.

Biftalato de potasio 0,05 M - Disolver 10,21 g de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, previamente secado a 110°C durante 1 hora, en agua hasta obtener 1 litro.

Fosfato equimolar 0,05 M - Disolver 3,55 g de Na_2HPO_4 y 3,40 g de KH_2PO_4 , cada uno previamente secado a 120°C durante 2 horas, en agua libre de dióxido de carbono hasta obtener 1 litro.

Fosfato de potasio dihidrogenado 0,0087 M y fosfato disódico hidrogenado 0,0303 M - Disolver 1,18 g de KH_2PO_4 y 4,30 g de Na_2HPO_4 , cada uno previamente secado a 120°C durante 2 horas, en agua libre de dióxido de carbono hasta obtener 1 litro.

Tetraborato de sodio 0,01 M - Disolver 3,81 g de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ en agua libre de dióxido de carbono hasta obtener 1 litro. Proteger de la absorción de dióxido de carbono.

Hidróxido de calcio saturado a 25 °C - Agregar una cantidad suficiente de Hidróxido de calcio a agua libre dióxido de carbono para exceder la saturación, agitar y decantar a 25°C antes de emplear. Proteger de la absorción de dióxido de carbono.

Carbonato de sodio 0,025 M y Bicarbonato de sodio 0,025 M - Disolver 2,65 g de Na_2CO_3 y 2,10 g de NaHCO_3 en agua libre de dióxido de carbono

hasta obtener 1 litro. Proteger de la absorción de dióxido de carbono.

Debido a las variaciones en la naturaleza y operación de los medidores de pH disponibles, no es práctico dar instrucciones universalmente aplicables para las determinaciones potenciométricas de pH. Los principios generales dados a continuación se deben ajustar a las indicaciones provistas para cada aparato por su fabricante. Antes de su empleo, examinar los electrodos y verificar si está presente el puente salino.

Para calibrar el medidor del pH seleccionar dos *Soluciones de calibración* cuya diferencia de pH no exceda 4 unidades, de manera tal que el pH a determinar esté comprendido entre ambos valores. Llenar un recipiente con una de las *Soluciones de calibración* a la temperatura a la cual se medirá la *Solución muestra*. Determinar la temperatura de la solución a ensayar y ajustar el valor del pH al valor tabulado. Lavar los electrodos con agua y varias porciones de la solución a medir. Llenar un recipiente con la segunda *Solución de calibración* a

la temperatura que se debe medir la *Solución muestra* y ajustar el valor del pH al valor tabulado. Después de completar el proceso de calibración de 2 puntos, deberá verificarse que la pendiente y el desplazamiento de pH se encuentren entre 90 y 105 % y ± 30 mV respectivamente. El pH de la segunda *Solución de calibración* debe estar dentro de $\pm 0,05$ unidades de pH del valor tabulado. Si se observa una desviación mayor, examinar los electrodos y reemplazarlos si presentan defectos. Repetir la calibración hasta que ambas *Soluciones de calibración* den valores de pH dentro de $\pm 0,05$ unidades del valor tabulado.

Determinación del pH de una Solución muestra – Preparar la *Solución muestra* empleando agua libre de dióxido de carbono a menos que se especifique de otro modo en la monografía. Cuando el sistema esté funcionando en forma apropiada, lavar los electrodos con agua y varias porciones de la *Solución muestra*. Posteriormente, llenar el recipiente con esta solución y realizar la medición de pH.

Tabla. Valores de pH de las soluciones para calibración.

Temperatura (°C)	Tetraoxalato de potasio 0,05 M	Tartrato de potasio hidrogenado o saturado a 25 °C	Citrato de potasio dihidrogenado 0,05 M	Biftalato de potasio 0,05 M	Fosfato equimolar 0,05 M	Fosfato de potasio dihidrogenado 0,0087 M y fosfato de sodio hidrogenado 0,0303 M	Tetraborato de sodio 0,01 M	Carbonato de sodio 0,025 M y Bicarbonato de sodio 0,025 M	Hidróxido de calcio, saturado a 25 °C
10	1,67	-	-	4,00	6,92	-	9,33	-	13,00
15	1,67	-	3,80	4,00	6,90	7,45	9,28	10,12	12,81
20	1,68	-	3,79	4,00	6,88	7,43	9,23	10,06	12,63
25	1,68	3,56	3,78	4,01	6,86	7,41	9,18	10,01	12,45
30	1,68	3,55	3,77	4,02	6,85	7,40	9,14	9,97	12,29
35	1,69	3,55	3,76	4,02	6,84	7,39	9,10	9,93	12,13
40	1,69	-	-	4,04	6,84	-	9,07	-	11,98
$\frac{\Delta \text{pH}}{\Delta ^\circ \text{C}}$	0,0010	-0,0014	-0,0022	0,0018	-0,0016	-0,0028	-0,0074	-0,0096	-0,0310

¹ Se pueden emplear *Soluciones de calibración* de medidores de pH disponible comercialmente, estandarizadas por métodos reconocidos, rotuladas con un valor de pH exacto a 0,01 unidad de pH y que estén acompañadas de una tabla con los valores de pH a distintas temperaturas.

Determinación de pH por tiras reactivas -
Cuando sea suficiente un valor aproximado de pH,
se pueden emplear indicadores y/o papeles
indicadores (ver *Indicadores, Papeles y Papeles*
indicadores).

260. DETERMINACIÓN DEL RANGO O TEMPERATURA DE FUSIÓN MERCOSUR

La *Temperatura o Punto de fusión* de una sustancia se define como la temperatura en la cual ésta se encuentra completamente fundida. Es una propiedad intrínseca de las sustancias, la cual es utilizada, junto a otros ensayos, para la confirmación de identidad de la misma; así como indicador de pureza. En caso de sustancias que funden con descomposición la temperatura o punto de fusión será la temperatura a la cual comienza la fusión.

Rango de fusión de una sustancia se define como el rango comprendido entre la temperatura en la cual la sustancia comienza a fluidificarse o a formar gotas en las paredes del tubo capilar y la temperatura en la cual la sustancia está completamente fundida.

Una transición de fusión puede ser instantánea para un material altamente puro, pero por lo general se observa un intervalo desde el comienzo hasta el final del proceso. Hay distintos factores que influyen en esta transición y deben ser estandarizados cuando se describe el procedimiento. Estos factores incluyen: cantidad de la muestra, tamaño de partícula, eficiencia en la difusión del calor y la velocidad del calentamiento entre otros.

Para fines farmacopeicos, el punto de fusión o rango de fusión se informa como la temperatura a la cual se observa la primer fase líquida y la temperatura a la cual no hay más fase sólida aparente, excepto aquellas sustancias que funden con descomposición o se especifique de otra manera en la monografía individual.

Método I

Para muestras que se reducen fácilmente a polvo.

Aparato I - Consta de un recipiente de vidrio (C) para un baño de líquido transparente, un dispositivo mezclador (D), un termómetro (A), y una fuente de calor adecuados (ver Figura). De acuerdo con la temperatura requerida el líquido del baño puede ser uno de los siguientes u otro que sea apropiado:

- Agua para temperaturas hasta 60 °C
- Glicerina para temperaturas hasta 150 °C
- Parafina líquida de alto rango de ebullición para temperaturas hasta 250°C
- Aceite de sésamo o un aceite siliconado de grado adecuado para temperaturas hasta 300 °C

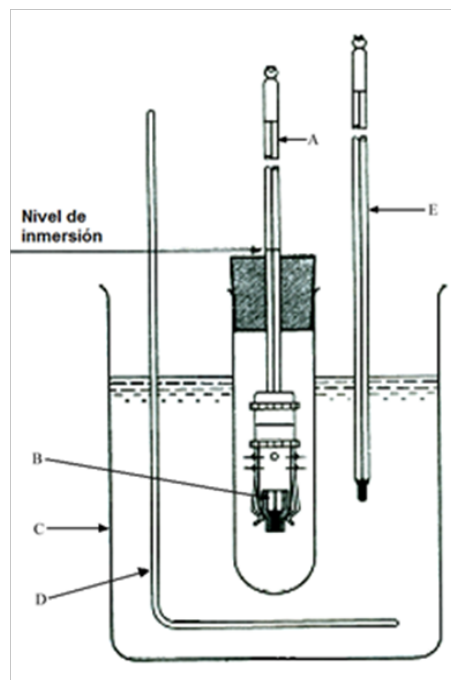


Figura - Aparato I para determinación de punto de fusión

El líquido del baño debe tener la suficiente profundidad para permitir la inmersión del termómetro a la profundidad especificada, de manera que el bulbo quede aproximadamente a 2 cm del fondo del baño. El calor puede ser suministrado por una llama o eléctricamente. El tubo capilar tiene aproximadamente 10 cm de largo y entre 0,8 y 1,2 mm de diámetro interno, con paredes de 0,1 a 0,3 mm de espesor y cerrado en uno de sus extremos, a no ser que se especifique de otra forma en la monografía individual. Se debe utilizar un dispositivo agitador que garantice la homogeneidad de la temperatura en el baño.

Procedimiento - A menos que se especifique de otro modo en la monografía individual, proceder según se indica a continuación:

Reducir la muestra a polvo fino y secarla en un desecador al vacío sobre un agente desecante apropiado durante 24 horas.

Cargar el tubo capilar seco con suficiente cantidad de polvo hasta formar una columna de 3 a 4 mm de altura, luego de haberlo comprimido golpeándolo moderadamente sobre una superficie sólida. Unir el tubo capilar al termómetro, ambos humedecidos con el líquido del baño. Ajustar su altura, de modo que la muestra contenida en el capilar quede junto al bulbo del termómetro (B).

Adaptar un termómetro auxiliar (E) de modo que el centro del bulbo quede lo más cercano posible al vástago del termómetro principal (A) en un punto equidistante de la superficie del baño y de la división correspondiente al punto de fusión esperado.

Calentar el baño hasta alcanzar una temperatura de 10 °C por debajo del punto de fusión esperado. Introducir el termómetro con el capilar adherido y continuar el calentamiento de manera tal que la temperatura se eleve a una velocidad de 1 a 2 °C por minuto, dependiendo de la estabilidad de la sustancia.

Registrar la lectura del termómetro auxiliar al terminar la fusión de la muestra, si fuera necesario, aplicar la corrección por columna emergente empleando la fórmula siguiente:

$$t_c = K \times N (T - t)$$

en la cual:

- t_c es la corrección que debe agregarse a la temperatura de fusión observada
- k es la constante de corrección por coeficiente de dilatación del líquido del termómetro. En el caso del mercurio el valor es 0,00016
- N es el número de grados de la columna del termómetro principal entre el nivel del baño y la temperatura de fusión observada
- T es la temperatura de fusión
- t es la temperatura registrada por el termómetro auxiliar.

Realizar la determinación al menos por triplicado. Para ello, dejar enfriar el baño hasta 10°C por debajo del punto de fusión o hasta una temperatura más baja y repetir el procedimiento empleando nuevas porciones de muestra.

Aparato II - Consta de un bloque metálico que puede ser calentado a velocidad controlada, cuya temperatura puede ser monitoreada por un sensor o termómetro. El bloque permite colocar el tubo capilar que contiene la sustancia en ensayo y monitorear el proceso de fusión mediante control visual o automáticamente.

Procedimiento - A menos que se especifique de otro modo en la monografía individual, proceder según se indica a continuación:

Reducir la muestra a polvo fino y secarla en un desecador al vacío sobre un agente desecante apropiado durante 24 horas.

Cargar el tubo capilar seco con suficiente cantidad de polvo hasta formar una columna de 3 a 4 mm de altura, luego de haberlo comprimido golpeándolo moderadamente sobre una superficie sólida.

Calentar el bloque rápidamente hasta una temperatura de 10 °C por debajo del punto de fusión esperado y continuar el calentamiento de manera tal

que la temperatura se eleve a una velocidad de 1 a 2 °C por minuto. Introducir el capilar en el bloque y registrar la temperatura al inicio y fin de la fusión.

Realizar la determinación al menos por triplicado. Para ello, dejar enfriar el bloque hasta 10 °C por debajo del punto de fusión o hasta una temperatura más baja y repetir el procedimiento empleando nuevas porciones de muestra.

Método II

Para muestras que no se reducen fácilmente a polvo.

Procedimiento - Fundir cuidadosamente la muestra a la temperatura más baja posible e introducir el material fundido en un capilar abierto en ambos extremos, hasta formar una columna de unos 10 mm de altura. Enfriar el capilar cargado a una temperatura menor o igual a 10 °C durante aproximadamente 24 horas. Unir el capilar al termómetro y ajustar su altura, de modo que la muestra contenida en el capilar quede junto al bulbo del termómetro. Introducir en un baño de agua y calentar según se indica en *Método I Aparato I*, excepto que al llegar a una temperatura aproximadamente de 5 °C por debajo del punto de fusión esperado, se aumenta la temperatura a una velocidad de 0,5 °C por minuto. Se toma como punto de fusión la temperatura a la cual la muestra comienza a ascender dentro del tubo capilar. Realizar la determinación al menos por triplicado utilizando porciones diferentes de muestra.

Método III

Para vaselina, sustancias grasas u otras de consistencia pastosa.

Procedimiento - Fundir la muestra, agitando hasta alcanzar una temperatura de 90 a 92 °C y luego dejar enfriar la sustancia fundida hasta una temperatura de 8 a 10 °C sobre el punto de fusión esperado. Enfriar hasta 5 °C el bulbo del termómetro, secar y, mientras esté aún frío, sumergirlo en la muestra fundida hasta la mitad del bulbo aproximadamente. Retirar inmediatamente y sostener en posición vertical, hasta que la superficie de la muestra depositada sobre el bulbo solidifique. Introducir en un baño de agua a una temperatura que no exceda los 16 °C durante 5 minutos aproximadamente.

Adaptar el termómetro dentro de un tubo de ensayo, por medio de un tapón perforado, de modo que su extremo inferior quede 15 mm por encima del fondo del tubo. Suspender el tubo de ensayo en un baño de agua a una temperatura de 16 °C y elevar la temperatura del baño hasta 30 °C, a una velocidad de 2 °C por minuto, y luego a una velocidad de 1 °C por minuto hasta que la primera gota se desprenda del termómetro. La temperatura a la cual esto sucede es el punto de fusión. Para cada determinación

emplear una porción recién fundida de la muestra. Realizar la determinación por triplicado. Si la máxima diferencia entre las determinaciones es menor de 1 °C, promediar los valores obtenidos. De lo contrario, realizar dos determinaciones adicionales y promediar los cinco.

270. DETERMINACIÓN DEL RESIDUO DE IGNICIÓN (CENIZAS SULFATADAS) MERCOSUR

Residuo por ignición (cenizas sulfatadas) es el residuo no volátil de una muestra incinerada en presencia de ácido sulfúrico. Este ensayo es utilizado para determinar el contenido de impurezas inorgánicas presentes en una sustancia orgánica. Esta técnica también es utilizada para la determinación de componentes inorgánicos en mezclas y de impurezas presentes en sustancias inorgánicas termolábiles.

Procedimiento:

Pesar exactamente entre 1 - 2 g de muestra, o la cantidad especificada en la monografía, en un crisol apropiado (cuarzo, sílica, platino o porcelana, a menos que se especifique otro material en la monografía individual) previamente sometido a ignición a la temperatura especificada para la muestra durante 30 minutos, enfriado en desecador y pesado. Humedecer la muestra con aproximadamente 1 mL de ácido sulfúrico R, calentar suavemente a una temperatura tan baja como sea posible hasta carbonización de la muestra. Enfriar y humedecer el residuo con 1 mL de ácido sulfúrico R, a menos que se especifique de otro modo en la monografía individual. Calentar suavemente hasta que no se desprendan humos blancos y carbonizar inmediatamente. Incinerar a 600 ± 50 °C entre 2 y 3 horas, a menos que se especifique otra temperatura y/o tiempo en la monografía individual. Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo. A menos

que se especifique de otra manera en la monografía individual, si el residuo obtenido excede el límite especificado, adicionar 1 mL de ácido sulfúrico R, calentar e incinerar por 30 minutos más. Repetir este procedimiento hasta que dos pesadas consecutivas no difieran en más de 0,5 mg o hasta que el residuo cumpla con el límite establecido en la monografía individual.

Calcular el porcentaje del residuo en relación a la muestra en ensayo según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ residuo por ignición (cenizas sulfatadas)} \\ = (P_2 - P_1) / P_3 \times 100$$

Donde:

P_1 = Peso del crisol después de la calcinación y enfriamiento (g)

P_2 = Peso del crisol con muestra después de la calcinación y enfriamiento (g)

P_3 = Peso inicial de la muestra (g)

100 = Factor de porcentaje

Realizar este procedimiento bajo campana extractora bien ventilada, pero protegida de las corrientes de aire. Podrá emplearse una mufla, si se desea, y su uso se recomienda para la ignición final a 600 ± 50 °C.

Comprobar la exactitud de la medición y el sistema de circuitos de la mufla mediante el control de la temperatura en diferentes puntos de la mufla. La variación de temperatura tolerada es de ± 25 °C para cada punto evaluado.

301. ELECTROFORESIS CAPILAR_{ICH}

INTRODUCCIÓN

La electroforesis capilar es un método de análisis físico basado en la migración, dentro de un capilar, de analitos cargados disueltos en una solución de electrolitos, bajo la influencia de un campo eléctrico de corriente continua (directa). En esta sección se describen cuatro métodos de electroforesis capilar: *Electroforesis Capilar de Zona*, *Electroforesis Capilar en Gel*, *Isoelectroenfoque Capilar* y *Cromatografía Electrocinética Micelar*.

PRINCIPIOS GENERALES

La velocidad de migración del analito en un campo eléctrico de intensidad E está determinada por la movilidad electroforética del analito y la movilidad electroosmótica de la solución amortiguadora dentro del capilar. La movilidad electroforética de un soluto (μ_{ep}) depende de las características del soluto (carga eléctrica, tamaño molecular y forma) y de las características de la solución amortiguadora en donde ocurre la migración (tipo y fuerza iónica del electrolito, pH, viscosidad y aditivos). La velocidad electroforética (v_{ep}) de un soluto, suponiendo una forma esférica, es la siguiente:

$$v_{ep} = \mu_{ep} E = \left(\frac{q}{6\pi\eta r}\right)\left(\frac{V}{L}\right)$$

en donde q es la carga efectiva del soluto; η es la viscosidad de la solución de electrolitos; r es el radio de Stoke del soluto; V es el voltaje aplicado; y L es la longitud total del capilar.

Cuando se aplica un campo eléctrico a través del capilar lleno con solución amortiguadora, se genera un flujo de disolvente dentro del capilar que se denomina flujo electroosmótico. Su velocidad depende de la movilidad electroosmótica (μ_{eo}) que a su vez depende de la densidad de la carga en la pared interna del capilar y de las características de la solución amortiguadora.

La velocidad electroosmótica (v_{eo}) está dada por la ecuación:

$$v_{eo} = \mu_{eo} E = \left(\frac{\epsilon\zeta}{\eta}\right)\left(\frac{V}{L}\right)$$

en donde ϵ es la constante dieléctrica de la solución amortiguadora; ζ es el potencial zeta de la superficie del capilar; y los otros términos son los definidos anteriormente.

La velocidad del soluto (v) está dada por la ecuación:

$$v = v_{ep} + v_{eo}$$

La movilidad electroforética del analito y la movilidad electroosmótica pueden actuar en la

misma dirección o en direcciones opuestas, dependiendo de la carga del soluto. En electroforesis capilar normal, los aniones migrarán en la dirección opuesta al flujo electroosmótico y sus velocidades serán menores que la velocidad electroosmótica. Los cationes migrarán en la misma dirección del flujo electroosmótico y sus velocidades serán mayores que la velocidad electroosmótica. Bajo condiciones en las cuales hay una velocidad electroosmótica rápida con respecto a la velocidad electroforética de los solutos, tanto los cationes como los aniones se pueden separar en la misma corrida. El tiempo (t) que tarda el soluto en migrar la distancia (l) desde el extremo de inyección del capilar al punto de detección (longitud efectiva del capilar) es el siguiente:

$$t = \frac{l}{v_{ep} + v_{eo}} = \frac{l(L)}{V(\mu_{ep} + \mu_{eo})}$$

en donde los otros términos son los definidos anteriormente.

En general, los capilares de sílice fundida sin recubrimiento con un pH por encima de 3 tienen carga negativa debido a los grupos silanol ionizados en la pared interna. Por consiguiente, el flujo electroosmótico va del ánodo al cátodo. El flujo electroosmótico debe mantenerse constante entre pruebas para obtener una buena reproducibilidad en la velocidad de migración de los solutos. Para algunas aplicaciones, puede ser necesario reducir o suprimir el flujo electroosmótico modificando la pared interna del capilar o cambiando la concentración, la composición y/o el pH de la solución amortiguadora.

Después de la introducción de la muestra dentro del capilar, cada ion del analito de la muestra migra dentro del electrolito de fondo como una zona independiente de acuerdo con su movilidad electroforética. La dispersión de la zona, o sea el extendido de cada banda de soluto es el resultado de fenómenos diferentes. En condiciones ideales, el ensanchamiento de la zona del soluto se debe solamente a la difusión molecular del soluto a lo largo del capilar (difusión longitudinal). En este caso ideal, la eficiencia de la zona, expresada como el número de platos teóricos (N), está dada por:

$$N = \frac{(\mu_{ep} + \mu_{eo})VL}{2DL}$$

en donde D es el coeficiente de difusión molecular del soluto en la solución amortiguadora.

En la práctica, otros fenómenos, como por ejemplo la disipación de calor, la adsorción de la muestra en la pared del capilar, las diferencias de conductividad entre la muestra y la solución

amortiguadora, la longitud de la zona de inyección, el tamaño de celda del detector y los recipientes de solución amortiguadora no nivelados, pueden contribuir significativamente a la dispersión de banda. La separación entre dos bandas (expresada por la resolución, R_S) se puede obtener modificando la movilidad electroforética de los analitos, la movilidad electroosmótica inducida por el capilar y aumentando la eficiencia para la banda de cada analito del siguiente modo:

$$R_S = \frac{\sqrt{N}(\mu_{epb} - \mu_{epa})}{4(\mu_{ep} + \mu_{eo})}$$

en donde μ_{epa} y μ_{epb} son las movilidades electroforéticas de los dos analitos a separar; μ_{ep} es la movilidad electroforética promedio de los dos analitos calculada como:

$$\overline{\mu_{ep}} = \frac{1}{2} (\mu_{epb} + \mu_{epa})$$

APARATO

Un aparato de electroforesis capilar se compone de una fuente de alimentación de corriente continua (directa) regulable, de alto voltaje; dos recipientes para las soluciones amortiguadoras que se mantienen en el mismo nivel y que contienen las soluciones anódica y catódica especificadas; dos conjuntos de electrodos (cátodo y ánodo) sumergidos en los recipientes de las soluciones amortiguadoras y conectados a la fuente de alimentación; un capilar de separación, generalmente de sílice fundida, a veces con una ventana de visualización óptica alineada con el detector, dependiendo del tipo de detector, con los extremos del capilar ubicados en los recipientes de las soluciones amortiguadoras y el capilar lleno con una solución que se especifica en la monografía correspondiente; un sistema de inyección adecuado; un detector capaz de monitorear la cantidad de sustancia de interés que pasa a través de un segmento del capilar de separación en un tiempo dado, generalmente basado en la espectrofotometría de absorción (UV y visible), fluorimetría, o detección conductimétrica, amperométrica o espectrométrica de masas, dependiendo de las aplicaciones específicas, o incluso en la detección indirecta para detectar compuestos no fluorescentes y que no absorben luz UV; un sistema termostático capaz de mantener una temperatura constante dentro del capilar, recomendada para obtener una buena reproducibilidad de separación; un registrador y un integrador apropiado o una computadora.

La definición del proceso de inyección y su automatización son críticos para realizar análisis cuantitativos precisos. Los modos de inyección incluyen la inyección por gravedad, presión o vacío o la inyección electrocinética. La cantidad de cada

componente de muestra introducida electrocinéticamente depende de su movilidad electroforética, lo cual lleva a una posible discriminación al usar este modo de inyección.

Se espera que el capilar, las soluciones amortiguadoras, el método de preacondicionamiento, la solución muestra y las condiciones de migración estén especificadas en la monografía correspondiente. La solución electrolítica empleada se filtra para eliminar partículas y desgasificar para evitar la formación de burbujas que pueden interferir con el sistema de detección o interrumpir el contacto eléctrico en el capilar durante la prueba de separación. Para lograr un tiempo de migración reproducible de los solutos, es necesario desarrollar, para cada método analítico, una rutina de enjuague riguroso.

ELECTROFORESIS CAPILAR DE ZONA

Principio

En la electroforesis capilar de zona, los analitos se separan en un capilar que contiene únicamente una solución amortiguadora sin ningún medio anticonvectivo. En esta técnica, la separación ocurre debido a que los distintos componentes de la muestra migran como bandas discretas con velocidades diferentes. La velocidad de cada banda depende de la movilidad electroforética del soluto y del flujo electroosmótico en el capilar (ver Principios Generales). Se pueden usar capilares recubiertos para aumentar la capacidad de separación de las sustancias que se adsorben en las superficies de sílice fundida.

Este método de electroforesis capilar es apropiado para el análisis de moléculas pequeñas ($PM < 2000$) y grandes ($2000 < PM < 100\,000$). Debido a la alta eficiencia lograda en la electroforesis capilar de zona se puede efectuar la separación de moléculas que presenten diferencias mínimas en su relación carga a masa. Este modo de separación también permite la separación de compuestos quirales por adición de selectores quirales a la solución amortiguadora de separación.

Optimización

La optimización de la separación es un proceso complejo en el que diversos parámetros de separación pueden desempeñar un papel importante. Los principales factores que se deben considerar en el desarrollo de las separaciones son los parámetros instrumentales y de la solución electrolítica.

Parámetros Instrumentales

VOLTAJE

Un gráfico de calentamiento de Joule es útil para optimizar el voltaje aplicado y la temperatura de la columna. El tiempo de separación es inversamente proporcional al voltaje aplicado. Sin embargo, un aumento en el voltaje empleado puede producir calor excesivo, dando lugar a un aumento de temperatura y, como resultado, a gradientes de viscosidad en la solución amortiguadora dentro del capilar, lo cual ensancha las bandas y disminuye la resolución.

POLARIDAD

La polaridad del electrodo puede ser normal (el ánodo en la entrada y el cátodo en la salida) y el flujo electroosmótico se moverá hacia el cátodo. Si la polaridad del electrodo se invierte, el flujo electroosmótico queda lejos de la salida y solo los analitos cargados con movilidades electroosmóticas mayores que el flujo electroosmótico pasarán hacia la salida.

TEMPERATURA

El principal efecto de la temperatura se observa en la viscosidad y conductividad eléctrica de la solución amortiguadora afectándose, por lo tanto, la velocidad de migración. En algunos casos, un aumento en la temperatura del capilar puede alterar la conformación de algunas proteínas, modificando su tiempo de migración y eficiencia de separación.

CAPILAR

La longitud y diámetro interno del capilar afectan el tiempo de análisis, la eficiencia de las separaciones y la capacidad de carga. El aumento de la longitud efectiva y de la longitud total permiten disminuir los campos eléctricos, a un voltaje constante, lo cual aumenta el tiempo de migración. Para una solución amortiguadora y un campo eléctrico dados, la disipación de calor (por lo tanto, el ensanchamiento de banda de la muestra) depende del diámetro interno del capilar. Este último también afecta el límite de detección, dependiendo del volumen de muestra inyectado en el capilar y del sistema de detección usado.

La adsorción de los componentes de la muestra en la pared del capilar limita la eficiencia; por lo tanto, hay que considerar métodos para evitar estas interacciones cuando se desarrolla un método de separación. En el caso específico de las proteínas, se han diseñado varias estrategias para evitar la adsorción en la pared capilar. Algunas de estas estrategias (uso de pH extremo y adsorción de aditivos de soluciones amortiguadoras cargados positivamente) solo necesitan la modificación de la composición de la solución amortiguadora para evitar la adsorción de las proteínas. Otras estrategias incluyen el recubrimiento de la pared interna del capilar con un polímero unido

covalentemente a la sílice lo cual evita la interacción entre las proteínas y la superficie de la sílice negativamente cargada. Para este propósito, se consiguen en el mercado capilares listos para el uso con recubrimiento de polímeros hidrófilos neutros, catiónicos y aniónicos.

Parámetros de la Solución Electrolítica

TIPO DE SOLUCIÓN AMORTIGUADORA Y CONCENTRACIONES

Las soluciones amortiguadoras apropiadas para la electroforesis capilar tienen una capacidad amortiguadora adecuada en el intervalo de pH de elección y baja movilidad para minimizar la generación de corriente.

Para minimizar la distorsión de la banda es importante hacer coincidir la movilidad de los iones en la solución amortiguadora con la movilidad del soluto siempre que sea posible. Es importante el tipo de disolvente de la muestra empleado para lograr el enfoque de la muestra en la columna, lo que aumenta la eficiencia de separación y mejora la detección. Además, el aumento en la concentración de las soluciones amortiguadoras a un pH dado disminuye el flujo electroosmótico y la velocidad del soluto.

PH DE LA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA

El pH de la solución amortiguadora puede afectar la separación al modificar la carga del analito o aditivos y al cambiar el flujo electroosmótico. Para la separación de proteínas y péptidos, un cambio en el pH de la solución amortiguadora desde un valor superior al punto isoelectrico a un valor inferior al punto isoelectrico cambia la carga neta del soluto de negativa a positiva.

Un aumento en el pH de la solución amortiguadora generalmente aumenta el flujo electroosmótico.

DISOLVENTES ORGÁNICOS

Los modificadores orgánicos, como por ejemplo el metanol, el acetonitrilo y otros, se pueden agregar a la solución amortiguadora acuosa para aumentar la solubilidad del soluto o de otros aditivos o para afectar el grado de ionización de los componentes de la muestra. Estos modificadores orgánicos agregados a la solución amortiguadora suelen disminuir el flujo electroosmótico.

ADITIVOS PARA SEPARACIONES QUIRALES

Para separar ▲enantiómeros,▲ se agrega un selector quiral a la solución amortiguadora de separación. Los selectores quirales más comúnmente usados son las ciclodextrinas, aunque

en algunos casos se pueden usar éteres corona, algunos polisacáridos o incluso proteínas. Como el reconocimiento quiral depende de las distintas interacciones entre el selector quiral y cada uno de los enantiómeros, la resolución lograda para los compuestos quirales depende en gran medida del tipo de selector quiral usado. Mientras se desarrolla una separación dada, puede ser útil analizar las ciclodextrinas que tengan distintos tamaños de cavidad (α , β o γ -ciclodextrina) o ciclodextrinas modificadas con grupos neutros (metilo, etilo, hidroxialquilo, etc.) o grupos ionizables (aminometilo, carboximetilo, sulfobutiléter, etc.). Al usar ciclodextrinas modificadas se deben tener en cuenta las variaciones de una partida a otra en el grado de sustitución de las ciclodextrinas, puesto que eso influirá en la selectividad. La resolución en la separación quiral también está controlada por la concentración del selector quiral, la composición y el pH de la solución amortiguadora y la temperatura de separación. Los aditivos orgánicos, como por ejemplo el metanol o la urea, también pueden afectar la resolución de la separación.

ELECTROFORESIS CAPILAR EN GEL

En la electroforesis capilar en gel, la separación ocurre dentro de un capilar lleno con un gel que actúa como un tamiz molecular. Las moléculas con relaciones carga a masa similares se separan de acuerdo con el tamaño molecular dado que las moléculas más pequeñas se mueven más libremente a través de la red del gel y, por lo tanto, migran más rápido que las moléculas más grandes. De esa forma, las diferentes macromoléculas biológicas (por ejemplo, las proteínas y los fragmentos de ADN), que a menudo tienen relaciones carga a masa similares se pueden separar por electroforesis capilar en gel de acuerdo con su masa molecular.

Características de los Geles

En electroforesis capilar se usan dos tipos de geles: los geles recubiertos permanentemente y los geles recubiertos dinámicamente. Los geles recubiertos permanentemente se preparan dentro del capilar por polimerización de monómeros. Un ejemplo de dicho gel es una poliacrilamida entrecruzada. Este tipo de gel generalmente está unido a la pared de sílice fundida y no se puede eliminar sin destruir el capilar. Para el análisis de proteínas bajo condiciones reductoras, la solución amortiguadora de separación, por lo general, contiene dodecilsulfato de sodio, y la muestra se desnaturaliza por calor en una mezcla de dodecilsulfato de sodio y 2-mercaptoetanol o ditiotretol antes de la inyección. Cuando se emplean condiciones no reductoras (por ejemplo, durante el análisis de un anticuerpo intacto), no se utilizan 2-mercaptoetanol y ditiotretol. La optimización de la separación en un gel

entrecruzado se obtiene modificando la solución amortiguadora de separación (ver *Electroforesis Capilar de Zona*) y controlando la porosidad del gel durante la preparación del mismo. Para geles de poliacrilamida entrecruzada, la porosidad se puede modificar cambiando la concentración de acrilamida y/o la relación del agente de entrecruzamiento. Como regla general, al disminuir la porosidad del gel se reduce la movilidad de los solutos. Debido a la rigidez de este tipo de gel, solo se puede usar la inyección electrocinética.

Los geles recubiertos dinámicamente son polímeros hidrófilos (es decir, poliacrilamida lineal, derivados de celulosa, dextrano, etc.) que se pueden disolver en soluciones amortiguadoras acuosas de separación, dando lugar a un medio de separación que también actúa como tamiz molecular. Estos medios de separación poliméricos son más fáciles de preparar que los polímeros entrecruzados. Se pueden preparar en un vial y llenar por presión en un capilar de pared recubierta sin flujo electroosmótico.

Si se reemplaza el gel antes de cada inyección generalmente mejora la reproducibilidad de la separación. La porosidad de los geles recubiertos dinámicamente se puede aumentar usando polímeros de una masa molecular mayor (a una concentración de polímero dada) o disminuyendo la concentración de polímero (para una masa molecular de polímero dada.) Al disminuir la porosidad del gel se reduce la movilidad del soluto para la misma solución amortiguadora. Se pueden usar técnicas de inyección hidrodinámica y electrocinética ya que la disolución de estos polímeros en la solución amortiguadora produce soluciones de baja viscosidad.

ISOELECTROENFOQUE CAPILAR

Principio

En isoelectroenfoque las moléculas migran bajo la influencia del campo eléctrico, siempre y cuando estén cargadas, en un gradiente de pH generado por anfólitos que tienen un intervalo amplio de valores de pI (ácidos poliaminocarboxílicos) disueltos en la solución amortiguadora de separación.

Los tres pasos básicos en el isoelectroenfoque capilar son la carga, el enfoque y la movilización.

CARGA

Se pueden emplear dos métodos.

Carga en un Solo Paso - La muestra se mezcla con anfólitos y se introduce en el capilar por presión o vacío.

Carga Secuencial - Se introducen en el capilar una solución amortiguadora inicial, luego los anfólitos, luego la muestra mezclada con anfólitos, otra vez los anfólitos solos y finalmente la solución amortiguadora final. El volumen de la muestra debe

ser suficientemente pequeño como para no modificar el gradiente de pH.

ENFOQUE

Cuando se aplica voltaje, los anfolitos migran hacia el cátodo o el ánodo según su carga neta, creando un gradiente de pH desde el ánodo (menor pH) hasta el cátodo (mayor pH). Durante este paso los componentes a separar migran hasta que alcanzan el pH correspondiente a su punto isoeléctrico y la corriente cae a valores muy bajos.

MOVILIZACIÓN

Si se requiere movilización para la detección, usar uno de los siguientes métodos. Se cuenta con tres métodos.

Método 1 - La movilización se consigue durante el Enfoque, bajo la influencia del flujo electroosmótico cuando este flujo es suficientemente pequeño para permitir el enfoque de los componentes.

Método 2 - La movilización se consigue por aplicación de presión positiva después del Enfoque.

Método 3 - La movilización se consigue después del Enfoque, agregando sales al recipiente del cátodo o del ánodo, dependiendo del sentido elegido para la movilización, a fin de alterar el pH en el capilar cuando se aplica voltaje. Al cambiar el pH, las proteínas y anfolitos se movilizan hacia el recipiente que contiene las sales agregadas y pasan por el detector.

La separación lograda se expresa como ΔpI y depende del gradiente de pH (dpH/dx), el número de anfolitos que tienen valores de pI diferentes, el coeficiente de difusión molecular (D), la intensidad del campo eléctrico (E) y la variación de la movilidad electroforética del analito en función del pH ($-d\mu/dpH$):

$$\Delta pI = 3\sqrt{\frac{D(dpH/dx)}{E(-d\mu/dpH)}}$$

Optimización

Los principales parámetros que se deben considerar en el desarrollo de las separaciones son los siguientes:

VOLTAJE

Emplear campos altos desde 300 V/cm a 1.000 V/cm durante el Enfoque.

CAPILAR

Según la estrategia de Movilización seleccionada (ver más arriba), el flujo electroosmótico se debe reducir o eliminar. Los capilares recubiertos tienden a reducir el flujo electroosmótico.

SOLUCIONES

El recipiente con la solución amortiguadora correspondiente al ánodo se llena con una solución de pH más bajo que el pI del anfolito más ácido y el recipiente del cátodo se llena con una solución que tiene un pH más alto que el pI del anfolito más básico. Frecuentemente se usa ácido fosfórico para el ánodo e hidróxido de sodio para el cátodo.

La adición de un polímero, como la metilcelulosa, a la solución del anfolito tiende a suprimir las fuerzas convectivas (si las hubiese) y el flujo electroosmótico por aumento de la viscosidad. Se dispone comercialmente de anfolitos que abarcan muchos intervalos de pH y que también se pueden mezclar para obtener un intervalo de pH ampliado. Los intervalos de pH amplios se usan para estimar el punto isoeléctrico (pI) mientras que los más estrechos se emplean para mejorar la exactitud. La calibración se puede llevar a cabo correlacionando el tiempo de migración con el punto isoeléctrico de una serie de marcadores estándar de proteínas. Durante el Enfoque, se puede evitar la precipitación de proteínas en su punto isoeléctrico, si fuera necesario, usando aditivos de soluciones amortiguadoras como por ejemplo glicerol, agentes tensoactivos, urea o amortiguadores zwitteriónicos.

Sin embargo, según las concentraciones, la urea puede desnaturalizar las proteínas.

CROMATOGRAFÍA ELECTROCINÉTICA MICELAR (CECM)

Principio

La separación se efectúa en una solución electrolítica que contiene un agente tensoactivo en una concentración por encima de la concentración micelar crítica (cmc). Las moléculas de soluto se distribuyen entre la solución amortiguadora acuosa y la fase pseudo-estacionaria compuesta por las micelas según el coeficiente de partición del soluto. Esta técnica se puede considerar un híbrido de electroforesis y cromatografía. Es una técnica que se puede usar para la separación de solutos neutros o cargados manteniendo la eficiencia, la velocidad y la aptitud del instrumento de electroforesis capilar. Uno de los agentes tensoactivos más ampliamente usados en CECM es el tensoactivo aniónico dodecilsulfato de sodio, aunque se han usado otros agentes tensoactivos, como por ejemplo las sales de cetiltrimetilamonio como tensoactivos catiónicos.

El mecanismo de separación es el siguiente. A pH neutro y alcalino, se genera un flujo electroosmótico fuerte que mueve los iones de la solución amortiguadora de separación hacia el cátodo. Si se usa dodecilsulfato de sodio como agente tensoactivo, la migración electroforética de la micela aniónica se produce en el sentido opuesto,

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

hacia el ánodo. Como resultado, la velocidad general de migración de las micelas disminuye en comparación con el flujo general de la solución electrolítica. En el caso de solutos neutros, como el analito se puede repartir entre la micela y la solución amortiguadora acuosa y no tiene movilidad electroforética, la velocidad de migración del analito dependerá únicamente del coeficiente de partición entre la micela y la solución amortiguadora acuosa. En el electroferograma, los picos correspondientes a cada soluto sin carga están siempre entre el del marcador del flujo electroosmótico y el de la micela; y el tiempo transcurrido entre estos dos picos se denomina ventana de separación. Para los solutos con carga eléctrica, la velocidad de migración depende del coeficiente de partición del soluto entre la micela y la solución amortiguadora acuosa y de la movilidad electroforética del soluto en ausencia de micelas.

Dado que el mecanismo de solutos neutros o débilmente ionizados en CECM es esencialmente cromatográfico la migración del soluto y la resolución se pueden racionalizar en términos del factor de retención del soluto (k'), también conocido como cociente de distribución másica (D_m), que es el cociente entre el número de moles de soluto en la micela y los moles en la fase móvil. Para un compuesto neutro, k' se calcula del siguiente modo:

$$k' = \frac{t_r - t_0}{t_0(1 - t_r/t_{mc})} = K \frac{V_s}{V_M}$$

en donde t_r es el tiempo de migración del soluto; t_0 es el tiempo de análisis del soluto no retenido obtenido al inyectar un marcador de flujo electroosmótico que no entra a la micela (p. ej., metanol); t_{mc} es el tiempo de migración de la micela medido al inyectar un marcador de micela, como por ejemplo Sudán III, que migra continuamente asociado con la micela; K es el coeficiente de partición del soluto; V_s es el volumen de la fase micelar; y V_M es el volumen de la fase móvil.

La resolución entre dos solutos que migran cerca (R_s) es la siguiente:

$$R_s = \frac{\sqrt{N}}{4} \times \frac{\alpha - 1}{\alpha} \times \frac{k_b'}{k_b' - 1} \times \frac{1 - (t_0/t_{mc})}{1 + k_a' \times (t_0/t_{mc})}$$

en donde N es el número de platos teóricos para uno de los solutos; α es la selectividad; k_a' y k_b' son los factores de retención para ambos solutos, respectivamente ($k_b' > k_a'$).

Ecuaciones similares, aunque no idénticas, dan valores de k' y R_s para solutos con carga eléctrica.

Optimización

Los principales parámetros a considerar en el desarrollo de separaciones por CECM son los parámetros instrumentales y de la solución electrolítica.

PARÁMETROS INSTRUMENTALES

Voltaje - El tiempo de separación es inversamente proporcional al voltaje aplicado. Sin embargo, un aumento en el voltaje podría generar calor excesivo, aumentando los gradientes de temperatura y de viscosidad de la solución amortiguadora en la sección transversal del capilar. Este efecto puede ser significativo con soluciones amortiguadoras de alta conductividad, como por ejemplo aquellas que contienen micelas. La disipación insuficiente del calor ensancha las bandas y disminuye la resolución.

Temperatura - Las variaciones en la temperatura del capilar afectan el coeficiente de partición del soluto entre la solución amortiguadora y las micelas, la concentración micelar crítica y la viscosidad de la solución amortiguadora. Estos parámetros contribuyen al tiempo de migración de los solutos. El uso de un buen sistema de enfriamiento mejora la reproducibilidad del tiempo de migración para los solutos.

Capilar - Al igual que en la Electroforesis Capilar de Zona, la longitud y el diámetro interno del capilar influyen sobre el tiempo de análisis y la eficiencia de las separaciones. El aumento de la longitud efectiva y de la longitud total puede disminuir los campos eléctricos, trabajando a un voltaje constante, aumenta el tiempo de migración y mejora la eficiencia de la separación. El diámetro interno controla la disipación de calor, para un amortiguador y campo eléctrico dados, y por consiguiente ensancha las bandas de la muestra.

PARÁMETROS DE LA SOLUCIÓN ELECTROLÍTICA

Tipo de Agente Tensoactivo y Concentración

- El tipo de agente tensoactivo, al igual que la fase estacionaria en cromatografía, afecta la resolución ya que modifica la separación selectivamente. El log k' de un compuesto neutro aumenta linealmente con la concentración de agente tensoactivo en la fase móvil. Cuando k' se acerca al valor de

$$\sqrt{\frac{t_{mc}}{t_0}}$$

la resolución de la CECM alcanza su máximo. La modificación de la concentración del agente tensoactivo en la fase móvil cambia la resolución.

pH de la Solución Amortiguadora - El pH no modifica el coeficiente de partición de los solutos no ionizados, pero puede modificar el flujo electroosmótico en capilares sin recubrimiento.

Una disminución en el pH de la solución amortiguadora disminuye el flujo electroosmótico y por lo tanto aumenta la resolución de los solutos neutros en CECM, llevando a un aumento del tiempo de análisis.

Disolventes Orgánicos - Se pueden agregar modificadores orgánicos (metanol, propanol, acetonitrilo, etc.) a la solución electrolítica para mejorar la separación por CECM de compuestos hidrófobos. La adición de estos modificadores generalmente disminuye el tiempo de migración y la selectividad de la separación. Dado que la adición de modificadores orgánicos afecta la concentración micelar crítica, solo se puede usar una concentración dada de un agente tensoactivo con un cierto porcentaje de un modificador orgánico para evitar inhibir o alterar adversamente la micelización, que daría como resultado la ausencia de micelas y, por lo tanto, la ausencia de partición. La disociación de micelas en presencia de un alto contenido de disolvente orgánico no siempre significa que la separación ya no será posible dado que, en ciertos casos, la interacción hidrófoba entre el monómero tensoactivo iónico y los solutos neutros forman complejos solvóforos que se pueden separar electroforéticamente.

Aditivos para Separaciones Quirales - Para la separación de enantiómeros usando CECM, se incluye un selector quiral en el sistema micelar, unido covalentemente al agente tensoactivo o agregado al electrolito de separación micelar. Las micelas que tienen un grupo con propiedades de discriminación quiral incluyen sales, *N*-dodecanoil-*L*-aminoácidos, sales biliares, etc. La resolución quiral también se puede lograr usando discriminadores quirales, como por ejemplo ciclodextrinas, agregados a las soluciones electrolíticas que contienen agentes tensoactivos aquirales micelizados.

Otros Aditivos - La selectividad se puede modificar agregando productos químicos a la solución amortiguadora. También se emplea la adición de varios tipos de ciclodextrinas a la solución amortiguadora para reducir la interacción de solutos hidrófobos con la micela, aumentando la selectividad para este tipo de compuesto. La adición de sustancias modificadoras de las interacciones soluto-micela por adsorción en las micelas se ha usado para mejorar la selectividad de las separaciones en CECM.

Estos aditivos pueden ser un segundo agente tensoactivo (iónico o no iónico) que da lugar a la formación de micelas mixtas, o cationes metálicos que se disuelven en la micela y forman complejos de coordinación con los solutos.

Cuantificación

Las áreas de los picos se dividen por el tiempo de migración correspondiente para obtener el área

corregida a fin de compensar el cambio en el tiempo de migración de corrida a corrida, reduciendo la variación de la respuesta. Al dividir las áreas de los picos por el tiempo de migración también se compensan las distintas respuestas de los constituyentes de la muestra que tienen diferentes tiempos de migración. Cuando se usa un estándar interno, hay que verificar que no enmascare ninguno de los picos de la sustancia a examinar.

CÁLCULOS

A partir de los valores obtenidos, calcular el contenido del componente o componentes que se están determinando. Cuando se indique, se calcula el porcentaje de uno o más componentes de la muestra a examinar determinando las áreas corregidas del pico o picos como porcentaje de las áreas totales corregidas de todos los picos, excluyendo aquellos debidos a disolventes o reactivos agregados (procedimiento de normalización). Se recomienda usar un sistema de integración automático (sistema integrador o de adquisición y procesamiento de datos).

APTITUD DEL SISTEMA

Con el fin de verificar el comportamiento del sistema de electroforesis capilar, se usan parámetros de aptitud del sistema. La elección de estos parámetros depende del tipo de electroforesis capilar utilizado. Los parámetros incluyen los siguientes: factor de retención k' usado únicamente para la Cromatografía Electrocínética Micelar, el número aparente de platos teóricos (N), el factor de simetría (A_s) y la resolución (R_s). Es de destacar que las expresiones teóricas para N y R_s se han descrito en las secciones anteriores, pero las ecuaciones más prácticas que permiten la determinación de estos parámetros de aptitud usando los electroferogramas se describen a continuación.

Número Aparente de Platos Teóricos

El número aparente de platos teóricos (N) se puede calcular a partir de la fórmula:

$$N = 5,54(t_R/w_h)^2$$

en donde t_R es el tiempo de migración o distancia a lo largo de la línea base entre el punto de inyección y la perpendicular trazada desde el máximo del pico correspondiente al componente; y w_h es el ancho del pico a la mitad de su altura.

Resolución

La resolución (R_s) entre los picos de alturas similares de dos componentes se puede calcular a partir de la fórmula:

$$R_s = \frac{1,18(t_{R2} - t_{R1})}{(w_{h1} + w_{h2})}$$

$$t_{R2} > t_{R1}$$

en donde t_{R1} y t_{R2} son los tiempos de migración o distancias a lo largo de la línea base, entre el punto de inyección y las perpendiculares trazadas desde el máximo de los dos picos adyacentes; y w_{h1} y w_{h2} son los anchos de los picos a la mitad de su altura.

Cuando sea apropiado, la resolución (R_s) también se puede calcular midiendo la altura del valle (H_v) entre dos picos parcialmente resueltos en una preparación estándar, la altura del pico más pequeño (H_p), y calculando la relación pico a valle:

$$p/v = H_p/H_v$$

Factor de Simetría

El factor de simetría de un pico (A_s) se puede calcular usando la fórmula:

$$A_s = w_{0,05}/2d$$

en donde $w_{0,05}$ es el ancho del pico a una veintava parte de su altura; y d es la distancia entre la perpendicular trazada desde el máximo del pico y el borde frontal del pico a una veintava parte de su altura.

Otros parámetros de aptitud incluyen pruebas para la repetibilidad del área (desviación estándar de las áreas o del área/tiempo de migración) y pruebas para la repetibilidad del tiempo de migración (desviación estándar del tiempo de migración). La repetibilidad del tiempo de migración proporciona una prueba de la aptitud de los procedimientos del lavado del capilar. Para

evitar la falta de repetibilidad del tiempo de migración, una práctica alternativa consiste en usar un tiempo de migración relativo al estándar interno.

Relación Señal-Ruido

Una prueba para verificar la relación señal-ruido de una preparación estándar o para determinar el límite de cuantificación puede ser útil para la determinación de sustancias relacionadas. El límite de detección y el límite de cuantificación corresponden a una relación señal-ruido de 3 y 10, respectivamente. La relación señal-ruido (S/N) se calcula del siguiente modo:

$$S/N = 2H/h$$

en donde H es la altura del pico correspondiente al componente pertinente en el electroferograma obtenido con la solución de referencia especificada, medido desde el máximo del pico hasta la línea base extrapolada de la señal observada sobre una distancia igual a veinte veces el ancho del pico a la mitad de su altura; y h es el intervalo de ruido de fondo en un electroferograma obtenido después de la inyección de un blanco, observado sobre una distancia igual a veinte veces el ancho del pico a la mitad de su altura en el electroferograma obtenido con la solución de referencia prescrita y, de ser posible, situado igualmente alrededor del lugar donde se encontraría este pico.

330. ENSAYOS DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS ICH

La Prueba de Endotoxinas Bacterianas (PEB) es una prueba para detectar o cuantificar endotoxinas de bacterias gramnegativas usando un lisado de amebocitos del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*).

Hay tres técnicas para esta prueba: la técnica de coagulación (gel-clot), la cual está basada en la formación de gel; la técnica turbidimétrica, basada en la producción de turbidez después de la ruptura de uniones de un sustrato endógeno; y la técnica cromogénica que se basa en el desarrollo de color después de la ruptura de un complejo sintético péptido-cromógeno. Efectuar la prueba con cualquiera de las tres técnicas. En caso de duda o controversia, la decisión final se toma basándose en la prueba de límite de coagulación, a menos que se indique algo diferente en la monografía del producto en análisis. La prueba se efectúa de forma tal que se evite la contaminación por endotoxinas.

APARATOS

Eliminar los pirógenos de todo el material de vidrio y otros materiales termoestables en un horno de aire caliente, mediante un proceso validado. Habitualmente se usan 30 minutos a 250 °C como tiempo y temperatura mínimos. Si se emplean materiales de plástico, tales como microplacas y puntas de pipetas para pipeteadores automáticos, usar los que han demostrado estar exentos de endotoxinas detectables y no interferir con la prueba. [NOTA—En este capítulo, el término “tubo” incluye cualquier otro receptáculo, como por ejemplo los pocillos de las placas de microtitulación.]

REACTIVOS Y SOLUCIONES DE PRUEBA

Lisado de Amebocitos - Producto liofilizado obtenido a partir de un lisado de amebocitos (leucocitos) del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*). Este reactivo se refiere solo a un producto fabricado de conformidad con las reglamentaciones de la autoridad competente. [NOTA—El Lisado de Amebocitos reacciona con algunos β -glucanos además de reaccionar con las endotoxinas. Existen preparaciones de Lisado de Amebocitos que no reaccionan con los glucanos: se preparan retirando del Lisado de Amebocitos el factor G que reacciona

con los glucanos o inhibiendo el sistema de reacción del factor G del Lisado de Amebocitos. Se pueden usar para pruebas de endotoxinas en presencia de glucanos.]

Agua para Prueba de Endotoxinas Bacterianas (PEB) - Emplear *Agua para Inyectables* o agua producida por otros procedimientos y que no reaccione con el lisado empleado, en el límite de detección del reactivo.

Solución de Lisado - Disolver con agitación suave el Lisado de Amebocitos en *Agua para PEB* o en una solución reguladora recomendada por el fabricante del lisado. Almacenar el lisado reconstituido, refrigerado o congelado, de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES

Solución Madre del Estándar de Endotoxina - Preparar a partir de un Estándar de Endotoxina ▲reconocido por la autoridad competente▲ que haya sido calibrado con el Estándar Internacional para Endotoxinas vigente de la OMS. Seguir las especificaciones en el prospecto del empaque y en la etiqueta para la preparación y almacenamiento de la Solución Madre del Estándar de Endotoxina. El contenido de endotoxina se expresa en Unidades de Endotoxina (UE). [NOTA—Una Unidad de Endotoxina (UE) es igual a una Unidad Internacional (UI) de endotoxina.]

Soluciones Estándar de Endotoxina - Después de mezclar vigorosamente la *Solución Madre del Estándar de Endotoxina*, preparar las diluciones seriales apropiadas de la Solución Estándar de Endotoxina, usando *Agua para PEB*. Emplear las diluciones tan pronto como sea posible para evitar la pérdida de actividad por adsorción.

Soluciones Muestra - Preparar las Soluciones Muestra disolviendo o diluyendo los medicamentos, usando *Agua para PEB*. Algunas sustancias o preparaciones se pueden disolver o diluir adecuadamente en otras soluciones acuosas. Si fuera necesario, ajustar el pH de la solución (o de la dilución) a examinar de modo que el pH de la mezcla del lisado y la Solución Muestra se encuentre dentro del intervalo de pH especificado por el fabricante del lisado, por lo general entre 6,0–8,0. El pH se puede ajustar con un ácido, una base o una solución reguladora adecuada según lo recomiende el

fabricante del lisado. Los ácidos y las bases se pueden preparar a partir de concentrados o sólidos con *Agua para PEB* en recipientes exentos de endotoxinas detectables. Las soluciones reguladoras se deben validar para garantizar que están exentas de endotoxinas y otros factores de interferencia detectables.

DETERMINACIÓN DE LA MÁXIMA DILUCIÓN VÁLIDA (MDV)

La máxima dilución válida es la dilución máxima permisible de una muestra a la que se le puede determinar el límite de endotoxina. Determinar la MDV a partir de la fórmula siguiente:

$$\text{MDV} = (\text{límite de endotoxina} \times \text{concentración de la Solución Muestra}) / (\lambda)$$

El *Límite de endotoxinas* para medicamentos de administración parenteral, definido según la dosis, es igual a:

$$K/M$$

donde *K* es la dosis pirogénica umbral de endotoxina por kg de peso corporal y *M* es igual a la dosis máxima recomendada del producto, en bolo, por kg de peso corporal. Cuando el producto se va a inyectar a intervalos frecuentes o por infusión continua, *M* es la dosis máxima total administrada durante un periodo de una hora. El *Límite de endotoxinas* para los medicamentos de administración parenteral se especifica en la monografía individual en unidades como UE por mL, UE por mg, UE por Unidad de actividad biológica, etc.

La *concentración de la Solución Muestra* deberá expresarse de la siguiente manera:

- mg por mL: en el caso del límite de endotoxina especificado por peso (UE por mg);
- Unidades por mL: en el caso del límite de endotoxina especificado por unidad de actividad biológica (UE por Unidad);
- mL por mL: cuando el límite de endotoxina se especifica por volumen (UE por mL).

λ es la sensibilidad declarada en la *Técnica de Coagulación* (UE por mL) o la concentración más baja usada en la curva estándar para la *Técnica Turbidimétrica* o la *Técnica Cromogénica*.

TÉCNICA DE COAGULACIÓN

La técnica de coagulación se usa para detectar o cuantificar endotoxinas basándose en la coagulación

del lisado empleado como reactivo en presencia de endotoxina. La concentración mínima de endotoxina requerida para hacer que el lisado se coagule en las condiciones estándar es la sensibilidad declarada del lisado empleado como reactivo. Para garantizar tanto la precisión como la validez del ensayo, efectuar las pruebas para confirmar la sensibilidad declarada del lisado y para determinar factores de interferencia según se describe en *Pruebas Preparatorias*.

Pruebas Preparatorias

Prueba de confirmación de la sensibilidad declarada del lisado

Confirmar en cuatro determinaciones repetidas la sensibilidad declarada, λ , expresada en UE por mL del lisado antes de usarlo en el ensayo. La prueba de confirmación de sensibilidad del lisado se debe llevar a cabo cuando se usa una partida nueva de lisado o cuando hay algún cambio en las condiciones de la prueba que pueda afectar el resultado. Preparar soluciones estándar con al menos cuatro concentraciones equivalentes a 2λ , λ , $0,5\lambda$ y $0,25\lambda$, diluyendo el Estándar de Endotoxina en *Agua para PEB*.

Mezclar un volumen de la *Solución de Lisado* con un volumen igual (como por ejemplo alícuotas de 0,1 mL) de una de las *Soluciones Estándar de Endotoxina* en cada tubo de ensayo. Cuando se usen viales o ampollas de prueba individuales que contengan lisado liofilizado, agregar directamente las soluciones al vial o a la ampolla. Incubar la mezcla de reacción durante un período constante según las instrucciones del fabricante del lisado (habitualmente a 37 ± 1 °C durante 60 ± 2 minutos), evitando vibraciones. Para analizar la integridad del gel, sacar uno a uno los tubos directamente de la incubadora y con un único movimiento suave, invertirlos aproximadamente a 180°. Si se ha formado un gel firme que permanece en su lugar después de invertir los tubos, registrar el resultado como positivo. Un resultado es negativo si no se forma un gel intacto. La prueba se considera válida cuando la concentración más baja de las soluciones estándar presenta un resultado negativo en todas las pruebas repetidas.

El punto final es la concentración más baja en la serie de concentraciones decrecientes de endotoxina estándar que coagula el lisado. Determinar la media geométrica del punto final calculando la media de los logaritmos de las concentraciones en el punto final de la serie de cuatro determinaciones repetidas y

calculando luego el antilogaritmo de la media, según se indica en la siguiente fórmula:

$$\text{media geométrica de la concentración en el punto final} = \text{antilogaritmo } (\Sigma e/f)$$

donde Σe es la suma de los logaritmos de las concentraciones en el punto final de la serie de diluciones utilizadas, y f es el número de tubos de ensayo repetidos. La media geométrica de la concentración en el punto final es la sensibilidad medida del lisado (en UE por mL). Si no es menor de $0,5\lambda$ y no es mayor de 2λ , se confirma la sensibilidad declarada y se usa en las pruebas realizadas con este lisado.

Prueba de factores de interferencia

Por lo general, preparar soluciones (A–D) según se indica en la *Tabla 1*, y efectuar la prueba de inhibición o potenciación en las *Soluciones Muestra* con una dilución menor que la máxima dilución válida (MDV), que no contenga endotoxinas detectables, procediendo según se describe en *Prueba de Confirmación de la Sensibilidad Declarada del Lisado*. La media geométrica de las concentraciones en el punto final de las *Soluciones B* y *C* se determina usando la fórmula descrita en la *Prueba de Confirmación de la Sensibilidad Declarada del Lisado*. La prueba de factores de interferencia deberá repetirse siempre que se presenten cambios en alguna de las condiciones que pudieran influir en el resultado de la prueba.

Tabla 1. Preparación de Soluciones para la Prueba de Inhibición/Potenciación para Técnicas de Coagulación

Solución	Concentración de Endotoxina/ Solución a la que se agrega Endotoxina	Diluyente	Factor de dilución	Concentración de Endotoxina	Número de réplicas
A	Ninguna/Solución Muestra	-	-	-	4
B	2λ /Solución Muestra	Solución muestra	1	2λ	4
			2	1λ	4
			4	$0,5\lambda$	4
			8	$0,25\lambda$	4
C	2λ /Agua para PEB	Agua para PEB	1	2λ	2
			2	1λ	2
			4	$0,5\lambda$	2
			8	$0,25\lambda$	2
D	Ninguna/Agua para PEB	-	-	-	2

Solución A: Solución Muestra de la preparación en análisis que esté exenta de endotoxinas detectables.

Solución B: Prueba de interferencia.

Solución C: Control para sensibilidad declarada del lisado.

Solución D: Control negativo de Agua para PEB

Esta prueba se considera válida cuando todas las determinaciones repetidas de las *Soluciones A y D* no muestran ninguna reacción y el resultado de la *Solución C* confirma la sensibilidad declarada.

Si la sensibilidad del lisado determinada en presencia de la *Solución B* no es menor de $0,5\lambda$ y no es mayor de 2λ , la *Solución Muestra* no contiene factores que interfieran en las condiciones experimentales usadas. En caso contrario, la *Solución Muestra* a examinar interfiere con la prueba.

Si la muestra en análisis no cumple con la prueba a una dilución menor que la MDV, se debe repetir la prueba empleando una dilución mayor que no exceda la MDV. El uso de un lisado de mayor sensibilidad permite una dilución mayor de la muestra a examinar y esto puede contribuir a la eliminación de la interferencia.

La interferencia se puede resolver mediante un tratamiento adecuado, como filtración, neutralización, diálisis o calentamiento. Para establecer que el tratamiento elegido elimina eficazmente la interferencia sin pérdida de endotoxinas, realizar la valoración descrita anteriormente, utilizando la preparación a examinar, a la que se ha agregado Estándar de Endotoxina y se ha sometido al tratamiento seleccionado.

Prueba de Límite

Procedimiento

Preparar las *Soluciones A, B, C y D* según se indica en la *Tabla 2* y llevar a cabo la prueba en estas soluciones siguiendo el procedimiento indicado anteriormente en la *Prueba de Confirmación de la Sensibilidad Declarada del Lisado en Pruebas Preparatorias*.

Tabla 2. Preparación de Soluciones para la Prueba de Límite de Coagulación

Solución*	Concentración de Endotoxina/ Solución a la que se Agrega Endotoxina	Número de repeticiones
A	Ninguna/ <i>Solución Muestra diluida</i>	2
B	2λ / <i>Solución Muestra diluida</i>	2
C	2λ / <i>Agua para PEB</i>	2
D	Ninguna/ <i>Agua para PEB</i>	2

* Preparar la *Solución A* y la *Solución B* de control positivo del producto utilizando una dilución no mayor que la MDV y tratamientos según se indica en la *Prueba de Factores de Interferencia en Pruebas Preparatorias*. Las *Soluciones B y C* de control positivo contienen la *Solución Estándar de Endotoxina* a una concentración que corresponde al doble de la sensibilidad declarada del lisado. La *Solución D* de control negativo consiste en *Agua para PEB*.

Interpretación

La prueba se considera válida cuando ambas determinaciones repetidas de las *Soluciones B y C* son positivas y las de la *Solución D* son negativas. Cuando se obtiene un resultado negativo para ambas determinaciones repetidas de la *Solución A*, la preparación en análisis cumple con la prueba. Cuando se obtiene un resultado positivo para ambas determinaciones repetidas de la *Solución A*, la preparación en análisis no cumple con la prueba.

Cuando se obtiene un resultado positivo para una de las determinaciones de la *Solución A* y un resultado negativo para la otra, repetir la prueba. En la repetición, la preparación en análisis cumple con la prueba si se obtiene un resultado negativo en

ambas determinaciones repetidas de la *Solución A*. La preparación no cumple con la prueba si se obtiene un resultado positivo para una o ambas determinaciones repetidas de la *Solución A*. Sin embargo, si la preparación no cumple con la prueba a una dilución menor que la MDV, se puede repetir la prueba empleando una dilución mayor que no exceda la MDV.

Prueba Cuantitativa

Procedimiento

La prueba cuantifica endotoxinas bacterianas en las *Soluciones Muestra* por valoración volumétrica hasta un punto final.

Preparar *Soluciones A, B, C y D* según se indica en la *Tabla 3* y analizar siguiendo el procedimiento

en la *Prueba de Confirmación de la Sensibilidad Declarada del Lisado en Pruebas Preparatorias*.

Tabla 3. Preparación de Soluciones para la Prueba de Coagulación

Solución	Concentración de Endotoxina/ Solución a la que se Agrega Endotoxina	Diluyente	Factor de dilución	Concentración de Endotoxina	Número de réplicas
A	Ninguna/Solución Muestra	Agua para PEB	1	-	2
			2	-	2
			4	-	2
			8	-	2
B	2λ/Solución Muestra	-	1	2λ	2
C	2λ/Agua para PEB	Agua para PEB	1	2λ	2
			2	1λ	2
			4	0,5λ	2
			8	0,25λ	2
D	Ninguna/Agua para PEB	-	-	-	2

Solución A: Solución Muestra en análisis a la dilución, que no debe exceder la MDV, con la cual se completó la *Prueba de Factores de Interferencia*. Las diluciones subsiguientes de la *Solución Muestra* no deben exceder la MDV. Usar *Agua para PEB* para efectuar una serie de diluciones en cuatro tubos que contengan la *Solución Muestra* en análisis a concentraciones de 1, 1/2, 1/4, y 1/8 con respecto a la concentración usada en la *Prueba de Factores de Interferencia*. Se pueden usar otras diluciones hasta la MDV, según sea necesario.

Solución B: Solución A que contenga endotoxina estándar a una concentración de 2λ (control positivo del producto).

Solución C: Dos series repetidas de cuatro tubos de *Agua para PEB* que contengan la endotoxina estándar a una concentración de 2λ, λ, 0,5λ, y 0,25λ, respectivamente.

Solución D: *Agua para PEB* (control negativo).

Cálculos e interpretación

La prueba se considera válida cuando se cumplen las tres condiciones siguientes:

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

(1) ambas determinaciones repetidas de la *Solución D* de control negativo son negativas;

(2) ambas determinaciones repetidas de la *Solución B* de control positivo del producto son positivas; y

(3) la media geométrica de la concentración en el punto final de la *Solución C* está comprendida en el intervalo de $0,5\lambda$ a 2λ .

Para determinar la concentración de endotoxinas de la *Solución A*, calcular la concentración en el punto final para cada repetición multiplicando cada factor de dilución del punto final por λ . La concentración de endotoxinas en la *Solución Muestra* es la concentración en el punto final de las repeticiones. Si la prueba se realiza con una *Solución Muestra* diluida, calcular la concentración de endotoxinas en la *Solución Muestra* original multiplicando por el factor de dilución. Si ninguna de las diluciones de la *Solución Muestra* es positiva en un ensayo válido, informar la concentración de endotoxina como menor que λ (si se analizó la muestra diluida, informar como menor que λ multiplicado por el factor de dilución más bajo de la muestra). Si todas las diluciones son positivas, la concentración de endotoxina se informa como igual o mayor que el factor de dilución mayor por λ (p. ej., el factor de dilución inicial multiplicado por 8 y por λ en la *Tabla 3*).

La preparación cumple con los requisitos del ensayo si la concentración de endotoxinas en ambas determinaciones repetidas es menor que la especificada en la monografía individual.

TÉCNICAS FOTOMÉTRICAS CUANTITATIVAS

Técnica Turbidimétrica

Esta técnica es una valoración fotométrica que mide los incrementos en turbidez del reactante. Dependiendo del principio empleado en la valoración, esta técnica se puede clasificar como valoración turbidimétrica de punto final o valoración turbidimétrica cinética. La valoración turbidimétrica de punto final se basa en la relación cuantitativa entre la concentración de endotoxinas y la turbidez (absorbancia o transmisión) de la mezcla de reacción al término de un período de incubación. La valoración turbidimétrica cinética es un método para medir el tiempo necesario para alcanzar una absorbancia o transmisión predeterminada de la mezcla de reacción (tiempo de iniciación) o la velocidad de desarrollo de turbidez. La prueba se

efectúa a la temperatura de incubación recomendada por el fabricante del lisado (por lo general 37 ± 1 °C).

Técnica Cromogénica

Esta técnica es una valoración para medir el cromóforo liberado de un péptido cromogénico adecuado por la reacción de las endotoxinas con el lisado. Dependiendo del principio empleado en la valoración, esta técnica se puede clasificar como valoración cromogénica de punto final o valoración cromogénica cinética. La valoración cromogénica de punto final se basa en la relación cuantitativa entre la concentración de endotoxinas y la liberación del cromóforo al término de un período de incubación. La valoración cromogénica cinética es un método para medir el tiempo (tiempo de iniciación) necesario para alcanzar una absorbancia predeterminada de la mezcla de reacción o la velocidad de desarrollo de color. La prueba se efectúa a la temperatura de incubación recomendada por el fabricante del lisado (por lo general 37 ± 1 °C).

Pruebas Preparatorias

Con el fin de garantizar la precisión o validez de las técnicas turbidimétricas y cromogénicas, se realizan las pruebas preparatorias para verificar que los criterios para la curva estándar son válidos y que la solución muestra no interfiere con la prueba. Cuando cambian las condiciones que pueden influir en el resultado de la prueba es necesaria la validación del método de prueba.

Garantía de los criterios para la curva estándar

La prueba se debe efectuar para cada lote de lisado empleado como reactivo. Utilizando la *Solución Estándar de Endotoxina*, preparar por lo menos tres concentraciones de endotoxina dentro del intervalo indicado por el fabricante del lisado para generar la curva estándar. Realizar la valoración usando por lo menos tres determinaciones repetidas de cada concentración de endotoxina estándar, siguiendo las instrucciones del fabricante del lisado (con respecto a relaciones de volumen, tiempo de incubación, temperatura, pH, etc.). Si el intervalo deseado en los métodos cinéticos es mayor de dos logaritmos, se deben incluir estándares adicionales para que cada aumento logarítmico esté comprendido en el intervalo de la curva estándar. El valor absoluto del coeficiente de correlación, r , debe ser mayor o igual a 0,980 para el intervalo establecido de concentraciones de endotoxina.

Prueba para factores de interferencia

Seleccionar una concentración de endotoxina en o cerca del centro de la curva estándar de endotoxina. Preparar las *Soluciones A, B, C y D* según se indica en la *Tabla 4*. Llevar a cabo la prueba en las *Soluciones A, B, C y D* al menos por duplicado, de

acuerdo con las instrucciones del lisado empleado, por ejemplo, en lo que respecta al volumen entre la *Solución Muestra* y la *Solución de Lisado*, la relación de volumen de la *Solución Muestra* y la *Solución de Lisado*, el tiempo de incubación, etc.

Tabla 4. Preparación de Soluciones para la Prueba de Inhibición/Potenciación para Técnicas Fotométricas

Solución	Concentración de Endotoxina	Solución a la que se Agrega Endotoxina	Número de repeticiones
A	Ninguna	<i>Solución Muestra</i>	No menos de 2
B	Concentración central de la curva estándar	<i>Solución Muestra</i>	No menos de 2
C	Al menos 3 concentraciones (la concentración más baja se denomina λ)	<i>Agua para PEB</i>	No menos de 2 para cada una
D	Ninguna	<i>Agua para PEB</i>	No menos de 2

Solución A: *Solución Muestra* se puede diluir sin que exceda la MDV.

Solución B: La preparación en análisis a la misma dilución que la *Solución A*, que contenga endotoxina agregada a una concentración igual o cercana a la concentración central de la curva estándar.

Solución C: La endotoxina estándar a las concentraciones usadas en la validación del método descrito para *Garantía de Criterios para la Curva Estándar en Pruebas Preparatorias* (controles positivos).

Solución D: *Agua para PEB* (control negativo).

La prueba se considera válida cuando se cumplen las condiciones siguientes.

(1) El valor absoluto del coeficiente de correlación de la curva estándar generada usando la *Solución C* es mayor o igual a 0,980.

(2) El resultado de la *Solución D* no excede el límite del valor del blanco requerido en la descripción del lisado empleado como reactivo o es menor que el límite de detección de endotoxina del lisado empleado como reactivo.

Calcular la recuperación media de la endotoxina agregada restando la concentración media de endotoxina en la solución, si la hubiera (*Solución A*, *Tabla 4*), de la que contiene la endotoxina agregada (*Solución B*, *Tabla 4*). Para considerar que no presenta factores que interfieran con la valoración en las condiciones de la prueba, la concentración

medida de endotoxina agregada a la *Solución Muestra* debe estar entre 50%–200% de la concentración conocida de endotoxina agregada después de restar la endotoxina detectada en la solución sin endotoxina agregada.

Cuando la recuperación de endotoxina se encuentra fuera de los intervalos especificados, se considera que la *Solución Muestra* en análisis contiene factores de interferencia. Luego, repetir la prueba usando una dilución mayor que no exceda la MDV. Además, la interferencia de la *Solución Muestra* o de la *Solución Muestra* diluida que no exceda la MDV se puede eliminar mediante un tratamiento validado apropiado, como filtración, neutralización, diálisis o calentamiento. Para establecer que el tratamiento elegido elimina eficazmente la interferencia sin pérdida de

endotoxinas, realizar la valoración descrita anteriormente utilizando la preparación a examinar, a la que se ha agregado Endotoxina Estándar y se ha sometido posteriormente al tratamiento seleccionado.

Procedimiento de Prueba

Seguir el procedimiento descrito anteriormente para *Prueba de Factores de Interferencia en Pruebas Preparatorias*.

Cálculo

Calcular la concentración de endotoxina de cada una de las determinaciones repetidas de la *Solución A* usando la curva estándar generada con la *Solución C* de control positivo. La prueba se considera válida cuando se cumplen las tres condiciones siguientes.

(1) Los resultados de la *Solución C* de control cumplen con los requisitos de validación definidos

en *Garantía de Criterios para la Curva Estándar*, en *Pruebas Preparatorias*.

(2) La recuperación de endotoxina, calculada a partir de la concentración encontrada en la *Solución B* después de restar la concentración de endotoxina encontrada en la *Solución A* está dentro del intervalo de 50%–200%.

(3) El resultado de la *Solución D* de control negativo no excede el límite del valor del blanco requerido en la descripción del lisado empleado o es menor que el límite de detección de endotoxina del lisado empleado como reactivo.

Interpretación

En las valoraciones fotométricas, la preparación en análisis cumple con la prueba si la concentración media de endotoxinas de las determinaciones repetidas de la *Solución A*, después de la corrección por dilución y concentración, es menor que el límite de endotoxina para el producto.

460. ESPECTROFOTOMETRÍA INFRARROJA MERCOSUR

INTRODUCCIÓN

La radiación electromagnética es una forma de energía que se propaga como ondas y puede ser subdividida en regiones de longitudes de onda características. Asimismo, puede ser considerada también como un flujo de partículas denominadas fotones (quanto). Cada fotón contiene determinada energía cuya magnitud es proporcional a la

frecuencia e inversamente proporcional a la longitud de onda. La longitud de onda (λ) es generalmente especificada en nanómetros, nm (10^{-9} metros) y en algunos casos en micrómetros, μm (10^{-6} metros). En caso del infrarrojo la radiación electromagnética puede ser también descrita en términos de número de onda y expresada en cm^{-1} . Los rangos de longitud de onda de energía electromagnética de interés para el infrarrojo se describen en **Tabla 1**.

Tabla 1. Rangos de longitud de onda de espectrofotometría infrarrojo

Infrarrojo cercano (NIR)	780 nm - 2.500 nm (12.800 cm^{-1} - 4.000 cm^{-1})
Infrarrojo medio (MIR)	2,5 μm - 25 μm (4.000 cm^{-1} - 400 cm^{-1})
Infrarrojo lejano	25 μm - 400 μm (400 cm^{-1} - 25 cm^{-1})

La espectrofotometría infrarroja es un método de medida de la absorción de la radiación en un rango de longitudes de onda, cuando ésta pasa a través de una capa delgada de sustancia.

La espectrofotometría de infrarrojo es un ensayo de identificación por excelencia siendo capaz de distinguir sustancias con diferencias estructurales. De las tres regiones de infrarrojo (cercano, medio y lejano), la región comprendida entre 4000 a 400 cm^{-1} es la más empleada para fines de identificación. Sin embargo, en algunos casos es utilizado con fines cuantitativos. El espectro de infrarrojo (IR) es único para cualquier compuesto químico con excepción de los isómeros ópticos que tienen espectros idénticos. En algunas ocasiones, el polimorfismo puede ser responsable de diferencias en el espectro IR de un compuesto en estado sólido.

Debido al gran número de valores máximos en un espectro de absorción IR, a veces es posible medir cuantitativamente los componentes individuales de una mezcla con una composición cualitativa conocida sin separación previa.

Cuando los ensayos por absorción infrarroja se aplican sobre una muestra resultante de la extracción a partir de una formulación, puede que no sea siempre posible una estricta concordancia con el espectro de referencia. Sin embargo, el espectro del

material extraído y el espectro de referencia deberían alcanzar una similitud cercana. El índice de concordancia deberá ser establecido en cada caso particular, con su correspondiente verificación.

EQUIPO

Los espectrofotómetros utilizados para la obtención del infrarrojo medio y cercano consisten de una fuente de luz, monocromador o interferómetro y detector, los cuales permiten la obtención de espectros en la región comprendida entre 780 nm a 25.000 nm (12.800 cm^{-1} a 400 cm^{-1}). Actualmente, los espectrofotómetros de infrarrojo utilizan un interferómetro en lugar de un monocromador en cuyo caso la radiación policromática incide sobre la muestra y los espectros son obtenidos en el dominio de la frecuencia con ayuda de la transformada de Fourier.

Verificación de desempeño del equipo

Escala de número de onda

La escala de número de onda puede ser verificada registrando el espectro de un film de poliestireno que presente máximos de absorción a los números de onda que se detallan a continuación:

Transmisión mínima (cm ⁻¹)	Criterios de aceptación (cm ⁻¹)	
	Instrumentos con monocromador	Instrumentos con Transformada de Fourier
3.060,0	± 1,5	± 1,0
2.849,5	± 2,0	± 1,0
1.942,9	± 1,5	± 1,0
1.601,2	± 1,0	± 1,0
1.583,0	± 1,0	± 1,0
1.154,5	± 1,0	± 1,0
1.028,3	± 1,0	± 1,0

Resolución

- 1- Para instrumentos que utilicen monocromador registrar el espectro de un film de poliestireno certificado de 35 µm de espesor.
- 2- Para instrumentos con Transformada de Fourier seleccionar una resolución adecuada con una apodización apropiada según indicación del fabricante. Registrar el espectro de un film de poliestireno certificado de 35 µm de espesor.

Especificaciones

Instrumentos con monocromador:

- La diferencia entre el porcentaje de transmitancia en el máximo de transmisión a 2.870 cm⁻¹ (3,48 µm) y en el mínimo de transmisión a 2.849,5 cm⁻¹ (3,51 µm) debe ser mayor a 18.
- La diferencia entre el porcentaje de transmitancia en el máximo de transmisión a 1.589 cm⁻¹ (6,29 µm) y en el mínimo de transmisión a 1.583 cm⁻¹ (6,32 µm) debe ser mayor a 10.

Instrumentos con transformada de Fourier:

- La diferencia entre las absorbancias en el mínimo de absorción a 2.870 cm⁻¹ y en el máximo de absorción a 2.849,5 cm⁻¹ debe ser mayor a 0,33.
- La diferencia entre las absorbancias en el mínimo de absorción a 1.589 cm⁻¹ y en el máximo de absorción a 1.583 cm⁻¹ debe ser mayor a 0,08.

PREPARACIÓN DE MUESTRAS Y MODOS DE MEDICIÓN

a) Método por medida de transmitancia o absorbancia

Se debe utilizar la muestra secada bajo las condiciones descritas en el ensayo *Pérdida por secado*, a no ser que se especifique de otra forma en la monografía.

Se debe preparar la muestra de acuerdo a uno de los siguientes procedimientos, según se indica en la monografía individual, de modo que la transmitancia de la mayoría de las bandas se encuentre en el rango de 5 a 80 %.

- *Método de disco de bromuro de potasio o cloruro de potasio (método en fase sólida)*

Pulverizar 1 - 2 mg de la muestra sólida en un mortero de ágata, triturar con 0,30 a 0,40 g de bromuro de potasio o cloruro de potasio para espectrofotometría de infrarrojo, tomando precauciones respecto a la absorción de humedad y comprimir la mezcla en un molde adecuado con forma de disco. Si la sustancia a analizar es un clorhidrato, es recomendable utilizar cloruro de potasio. Aplicar una presión de 50 a 100 kN por cm² durante por lo menos 1 minuto, con ayuda de vacío en caso de ser necesario, a fin de obtener un disco transparente de aproximadamente 13 mm de diámetro.

El disco debe desecharse si no está uniformemente transparente cuando se lo examina visualmente o si la transmitancia a 2.000 cm^{-1} ($5\text{ }\mu\text{m}$), en ausencia de una banda de absorción específica, es menor de 75 % sin emplear compensación en el haz de referencia.

La humedad presente en la sustancia a analizar y/ o en la matriz provocará apariencias irregulares en los discos de haluros de potasio, tales como manchas y/ u opacidades.

Asimismo, y junto a la humedad aportada por el sistema analítico, ésta contribuirá a la aparición de bandas en la región del IR cercano.

Por ello, es conveniente secar la sustancia a analizar bajo las condiciones descriptas en el ensayo *Pérdida por secado*, a no ser que se especifique de otra forma en la monografía.

Método para películas

Analizar una película delgada tal cual es o preparada como se describe en la monografía individual.

Método en solución para sólidos

Preparar la solución por el método indicado en la monografía individual, en una celda para líquidos de material transparente a la radiación infrarroja, y realizar la medida del espectro contra el solvente de referencia utilizado para preparar la solución de la sustancia a analizar. Normalmente, se obtienen resultados óptimos al utilizar concentraciones en el rango de 10-100 g/L para caminos ópticos de 0,1 mm a 0,5 mm. El solvente utilizado en este método no debería exhibir interacciones o reacciones químicas con la sustancia a analizar así como tampoco dañar la celda. Aquellas regiones del espectro en las que el solvente presenta una fuerte absorción no deben tenerse en cuenta.

Los solventes orgánicos a utilizar deben estar exentos de agua.

Método en suspensión para sólidos

Triturar 5 a 10 mg de la sustancia sólida a analizar con 2 gotas de vaselina líquida u otro líquido apropiado hasta obtener una mezcla cremosa homogénea. Colocar una porción de la mezcla así obtenida entre dos placas de cloruro de sodio, bromuro de potasio u otro material transparente a la radiación infrarroja y presionar suavemente las placas para formar una película fina.

Método en película fina para líquidos

Colocar 1 o 2 gotas de la sustancia líquida a analizar entre dos placas de cloruro de sodio, bromuro de potasio u otro material transparente a la radiación infrarroja y presionar suavemente las placas para formar una película fina.

Método en celda para líquidos

Puede emplearse una celda del mismo material descrito en Método en película fina para líquidos y de paso óptico apropiado.

Método para gases

Introducir la sustancia gaseosa a analizar en una celda para gases, previamente evacuada y llenando a la presión que se especifica en la monografía; analizar su espectro de absorción. La longitud del camino óptico de la celda es usualmente 10 cm, pero si es necesario podría exceder 1 m.

Para evitar interferencias de absorción debido al vapor de agua, dióxido de carbono u otros gases atmosféricos, colocar en el haz de referencia una celda idéntica evacuada o llenada con un gas transparente a la radiación infrarroja, por ej. nitrógeno o argón. Si es necesario, ajustar la presión en la celda a la presión atmosférica usando un gas transparente a la radiación infrarroja (nitrógeno, o argón).

b) Método de reflectancia difusa (DRIFT)

Método para sólidos

Preparar una mezcla compuesta por la sustancia a analizar y bromuro de potasio o cloruro de potasio finamente pulverizados y secados, con una concentración aproximada al 5 %, a menos que se especifique de otro modo en la monografía individual. Triturar en mortero de ágata con la precaución de evitar la absorción de humedad, colocar la mezcla en el accesorio correspondiente para sólidos, y registrar el espectro de reflectancia.

Se recomienda que tanto la muestra como la matriz tengan un tamaño de partícula menor a $50\text{ }\mu\text{m}$.

El espectro de reflectancia es tratado con el algoritmo de Kubelka - Munk a fin de obtener el espectro en unidades de absorbancia.

c) Método reflectancia total atenuada (ATR)

Método para líquidos, geles, polvos, pastas, sólidos, películas y recubrimientos

Colocar la sustancia a ser analizada en estrecho contacto con un elemento de reflectancia interna como diamante, germanio, seleniuro de cinc, bromuro de talio-ioduro de talio (KRS-5) u otro material apropiado de alto índice de refracción. Asegurar que el contacto entre la sustancia a analizar y la totalidad de la superficie del elemento de reflectancia interna sea uniforme, aplicando presión o disolviendo la sustancia en un solvente apropiado mediante distribución sobre la superficie del cristal y posterior evaporación hasta sequedad. Examinar el espectro de ATR.

CRITERIOS DE IDENTIFICACIÓN

Una sustancia puede ser identificada cuando presente únicamente máximos de absorción en los mismos números de onda y con intensidades relativas similares al espectro de una sustancia de referencia o al espectro de referencia de la sustancia. Además, cuando en la monografía son especificadas absorciones a varios números de onda, la identificación de la sustancia comparada con la sustancia esperada puede ser confirmada por la presencia de las bandas de absorción a los números de onda especificados.

A menos que se especifique de otra forma en la monografía individual, se debe proceder mediante *Identificación por uso de sustancia de referencia*.

1. Identificación por sustancia de referencia

Los máximos de absorción en el espectro obtenido con la muestra deben corresponder en posición e intensidad relativa a los obtenidos concomitantemente con la sustancia de referencia. En el caso de no haber concordancia en los espectros de la muestra sólida y de la sustancia de referencia, disolver porciones iguales 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 residuos.

2. Identificación por espectro de referencia Farmacopea MERCOSUR

Preparar la muestra en condiciones similares a las indicadas para la obtención del espectro de referencia y registrar el espectro de la sustancia a analizar. Los máximos de absorción en el espectro obtenido con la muestra deben corresponder en posición e intensidad relativa a los exhibidos en el espectro de referencia.

En el caso de no haber concordancia entre el espectro obtenido con la muestra sólida y el espectro de referencia, disolver la muestra en un solvente apropiado, evaporar la solución hasta sequedad y repetir el ensayo con el residuo.

Comparar los espectros y los máximos del poliestireno indicados en *Verificación de desempeño del equipo*.

3. Identificación por máximos de absorción

Los máximos de absorción en el espectro obtenido con la muestra deben corresponder en posición a todos los indicados en la monografía individual.

560. LÍMITE DE CLORURO Y SULFATO

Cuando en la monografía correspondiente se especifique la realización de este ensayo sobre un volumen específico de *Solución muestra* y el límite para cloruro o sulfato corresponda a 0,20 mL o menos de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico 0,020 N respectivamente, realizar el ensayo sobre la solución sin diluir. En tales casos mantener la misma relación de volumen para la *Solución de comparación* y la *Solución muestra*. Cuando se realiza el ensayo sobre sales de metales pesados, que presentan normalmente una reacción ácida, omitir la acidificación y no neutralizar la solución. En el caso de las sales de bismuto, disolverlas en la menor cantidad de agua y 2 mL de ácido nítrico antes del tratamiento con el agente precipitante.

LÍMITE DE CLORURO MERCOSUR

Preparación de la solución muestra: transferir la cantidad de muestra especificada en la monografía a un tubo de Nessler (capacidad de 50 mL y 22 mm de diámetro interno) y agregar agua destilada hasta obtener un volumen total de entre 30 y 40 mL. En caso de ser necesario, neutralizar la solución con ácido nítrico SR.

Preparación de la solución de comparación: transferir el volumen de ácido clorhídrico 0,01 M SV especificado en la monografía a un tubo de Nessler (capacidad de 50 mL y 22 mm de diámetro interno) y agregar agua destilada hasta obtener un volumen total de entre 30 y 40 mL.

Procedimiento: agregar 1 mL de ácido nítrico SR (en caso de que la solución no estuviese

perfectamente límpida, filtrarla a través de papel de filtro libre de cloruro), 1 mL de nitrato de plata 0,1 M y cantidad suficiente de agua destilada para obtener 50 mL en ambos tubos de Nessler. Homogeneizar y dejar en reposo durante 5 minutos protegiendo de la luz. La turbidez observada para la *solución muestra* no debe superar a la observada para la *solución de comparación*.

LÍMITE DE SULFATO

Preparación de la solución muestra: transferir la cantidad de muestra especificada en la monografía a un tubo de Nessler (capacidad de 50 mL y 22 mm de diámetro interno) y agregar agua destilada hasta obtener un volumen total de entre 30 y 40 mL. En caso de ser necesario, neutralizar la solución con ácido clorhídrico.

Preparación de la solución de comparación: transferir el volumen de ácido sulfúrico 0,020 N especificado en la monografía a un tubo de Nessler (capacidad de 50 mL y 22 mm de diámetro interno) y agregar agua destilada hasta obtener un volumen total de entre 30 y 40 mL.

Procedimiento: agregar 1 mL de ácido clorhídrico 3 M, 3 mL de cloruro de bario (SR) y cantidad suficiente de agua para obtener 50 mL en ambos tubos de Nessler. Homogeneizar y dejar en reposo durante 10 minutos. La turbidez observada para la *solución muestra* no debe superar a la observada para la *solución de comparación*.

570. LÍMITE DE N,N-DIMETILANILINA MERCOSUR

Método A

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización de llama y una columna capilar de sílice fundida de 25 m de longitud x 0,32 mm de diámetro interno recubierta con una película de 0,52 mm de espesor con polimetilfenilsiloxano reticulado. Mantener la temperatura de la columna a 150 °C durante 5 minutos, luego aumentar la temperatura a una velocidad de 20 °C por minuto hasta 275 °C y mantener a esta temperatura durante 3 minutos. La temperatura del inyector debe ser de 220 °C y la del detector de 300 °C. Emplear helio como gas transportador con una relación de división de flujo 1:20, una presión en la cabeza de la columna de 50 kPa y un divisor del flujo de 20 mL por minuto. Una camisa del divisor de flujo, consistente en una columna de aproximadamente 1 cm de longitud rellena de tierra de diatomea para cromatografía gaseosa impregnada con 10 % de polidimetilsiloxano.

Solución estándar interno - Disolver 50 mg de N,N-dietilanilina R en 4 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y diluir a 50 mL con agua. Diluir 1 mL de esta solución a 100 mL con agua.

Solución estándar - Disolver 50,0 mg de N,N-dimetilanilina R en 4 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y diluir a 50,0 mL con agua. Diluir 1,0 mL de esta solución a 100,0 mL con agua. Diluir 1,0 mL de esta solución a 30,0 mL con agua. Agregar 1,0 mL de *Solución estándar interno* y 1,0 mL de hidróxido sodio 10,5 M. Agregar 2,0 mL de trimetilpentano R. Agitar durante 2 minutos y esperar a que las fases se separen. Emplear la solución sobrenadante límpida.

Solución muestra - Transferir alrededor de 0,50 g de la muestra exactamente pesada a un tubo de centrifuga y agregar 30,0 mL de agua. Agregar 1,0 mL de la *Solución estándar interno*, ajustar la temperatura de la solución entre 26-28 °C. Agregar 1,0 mL de hidróxido de sodio 10,5 M y mezclar hasta disolución completa. Agregar 2,0 mL de trimetilpentano R. Agitar durante 2 minutos y esperar a que las fases se separen. Emplear la solución sobrenadante límpida.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Los tiempos de retención

deben ser aproximadamente 3,6 minutos para N,N-dimetilanilina y 5,0 minutos para N,N-dietilanilina. El cociente entre las respuestas de los picos de dimetilanilina y dietilanilina, obtenidos a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que el obtenido a partir de la *Solución estándar* (0,002 %).

Método B

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización de llama y una columna de vidrio de 2 m de longitud x 2 mm de diámetro interno rellena con un soporte de tierra de diatomea silanizada para cromatografía de gases impregnada con 3 % de polimetilfenilsiloxano. Mantener la temperatura de la columna a 120 °C y la temperatura del inyector y el detector a 150 °C. Emplear nitrógeno como gas transportador a un flujo de 30 mL por minuto.

Solución estándar interno - Disolver una cantidad exactamente pesada de naftaleno R en ciclohexano R para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por mL.

Solución estándar - Transferir alrededor de 50,0 mg de N,N-dimetilanilina R exactamente pesados a un matraz aforado de 50,0 mL, agregar 25,0 mL de ácido clorhídrico 1 M, agitar hasta disolver, diluir con agua hasta volumen y mezclar. Diluir 5,0 mL de la solución anterior a 250,0 mL con agua y mezclar. Transferir 1,0 mL de la solución resultante a un tubo de centrifuga, agregar 5 mL de hidróxido de sodio 1 M y 1,0 mL de la *Solución estándar interno*, agitar vigorosamente por 1 minuto y centrifugar. Emplear la solución sobrenadante límpida.

Solución muestra - Transferir alrededor de 1,0 g de la muestra exactamente pesada a un tubo de centrifuga, agregar 5 mL de hidróxido de sodio 1 M hasta disolución completa. Agregar 1,0 mL de la *Solución estándar interno*, agitar vigorosamente por 1 minuto y centrifugar. Emplear la solución sobrenadante límpida.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. El cociente entre las respuestas de los picos de dimetilanilina y naftaleno, obtenidos a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que el obtenido a partir de la *Solución estándar* (0,002 %).

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

680. PÉRDIDA POR SECADO MERCOSUR

Este ensayo se destina a determinar la cantidad de sustancia volátil de cualquier naturaleza eliminada en las condiciones especificadas en la monografía individual. Para sustancias que tienen agua como único constituyente volátil es apropiado aplicar el procedimiento que se indica en el capítulo Determinación de Agua. El resultado se expresa en porcentaje p/p, calculado de la siguiente manera:

$$\frac{(P_u - P_s)}{P_m} \times 100$$

Siendo:

P_m : peso de la muestra (g)

P_u : peso del pesa-filtro conteniendo la muestra antes del secado (g)

P_s : peso del pesa-filtro conteniendo la muestra luego del secado (g).

PROCEDIMIENTO

1. Gravimetría

A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual proceder según se indica a continuación:

En caso de ser necesario, reducir la sustancia a polvo fino triturando rápidamente.

Pesar una cantidad aproximada entre 1 - 2 g de sustancia, de forma exacta, en un pesa-filtro previamente secado durante 30 minutos, en las mismas condiciones que son empleadas en el ensayo de la muestra, y enfriado a temperatura ambiente en un desecador.

Distribuir la muestra lo más uniformemente posible, agitando suavemente el pesa-filtro de modo que se forme una capa de 5 mm de espesor aproximadamente y no más de 10 mm en el caso de materiales voluminosos. Colocar el pesa-filtro conteniendo la muestra, destapado, junto con la tapa en la cámara de secado. Secar la muestra en las condiciones especificadas en la monografía. (Nota: la temperatura especificada en la monografía debe considerarse comprendida en el intervalo de $\pm 2^\circ\text{C}$). Abrir la cámara de secado, tapar el pesa-filtro rápidamente, retirarlo y permitir que llegue a temperatura ambiente en un desecador antes de pesarlo.

Cuando en la monografía individual se especifica secar hasta peso constante el secado deberá continuarse hasta que dos pesadas consecutivas no difieran en más de 0,50 mg por gramo de sustancia tomada, realizando la segunda pesada después de una hora adicional de secado.

Si la sustancia funde a una temperatura inferior a la que se especifica para la determinación de la pérdida por secado mantener el pesa-filtro con su contenido durante 1 a 2 horas a una temperatura de 5 a 10 °C inferior a la temperatura de fusión y luego secar a la temperatura especificada.

Para el análisis de cápsulas utilizar una porción de contenido homogeneizado de no menos de 4 unidades. En el caso de comprimidos utilizar el polvo de no menos de 4 unidades.

Cuando en la monografía individual indique:

- *secado al vacío*, se deberá utilizar un desecador al vacío, una estufa de secado al vacío u otro aparato adecuado;
- *secar al vacío en un frasco con tapón provisto de perforación capilar*, se deberá utilizar un frasco o tubo con un tapón capilar de $225 \pm 25 \mu\text{m}$ de diámetro y mantener la cámara de calentamiento a una presión de 5 mm de mercurio o menor. Al final del período de calentamiento, dejar entrar aire seco a la cámara, retirar el frasco y con el tapón con perforación capilar todavía en su sitio, permitir que se enfríe a temperatura ambiente en un desecador antes de pesar;
- *secado en un desecador*, se deberán tener las precauciones necesarias para asegurar que el agente desecante se mantenga activo. Dentro de los agentes desecantes más frecuentes se encuentran cloruro de calcio, sílica gel y pentóxido de fósforo.

2. Termogravimetría

En caso que la monografía individual especifique que la pérdida por secado debe realizarse por análisis termogravimétrico, proceder como especifica el capítulo Análisis Térmico.

3. Balanza infrarrojo o con lámpara halógena

En caso que la monografía individual especifique que la pérdida por secado debe realizarse con balanza infrarrojo o con lámpara halógena proceder según se indica a continuación:

- Retirar la humedad del equipo.
- Pesar la cantidad de sustancia a ser analizada y distribuir uniformemente el material en el colector de muestra y colocarlo dentro del aparato.
- Definir el tiempo y la temperatura de secado según lo establezca la monografía individual. Registrar el valor de humedad obtenido.

745. VACUNAS DE USO HUMANO MERCOSUR

Vaccina ad usum humanum

DEFINICIÓN

Las vacunas para uso humano son preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa específica contra un agente infeccioso. Su eficacia y seguridad deben ser demostradas mediante estudios aprobados por una Autoridad Regulatoria Nacional competente.

Las vacunas para uso humano pueden estar compuestas por microorganismos inactivados ▲por medios físicos o químicos de manera de mantener sus características inmunogénicas▲, microorganismos vivos atenuados ▲que han sido tratados para atenuar su virulencia manteniendo propiedades inmunogénicas▲, antígenos extraídos o secretados de microorganismos o producidos por ingeniería genética. ▲Los antígenos pueden ser usados en estado nativo, ser detoxificados, modificados por medios físicos o químicos. Agregados, polimerizados o conjugados a un transportador para aumentar su inmunogenicidad. Las vacunas pueden contener un adyuvante. ▲

PRODUCCIÓN

Consideraciones Generales

Los requisitos para la producción, así como los controles en proceso están incluidos en las monografías individuales. Los procedimientos de preparación deben obedecer a normas de Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos.

Durante el proceso de producción de vacunas pueden ser incorporados sustancias como estabilizantes, adyuvantes y conservantes. Los componentes que se conozcan causen reacciones tóxicas, alérgicas y otros efectos indeseables en el hombre no pueden usarse.

▲Las vacunas deben, hasta donde sea posible, estar libres de ingredientes conocidos que causen reacciones tóxicas, alérgicas u otras reacciones indeseables en el hombre. Pueden ser incorporados aditivos adecuados, incluyendo estabilizantes y adyuvantes. ▲

No pueden utilizarse penicilina ni estreptomina ni sus derivados en ninguna etapa de la producción ni pueden ser agregadas al producto final. Siempre que se justifique y autorice su uso se pueden utilizar en el lote semilla primario.

Para la utilización de albúmina en el proceso de producción, la misma debe cumplir con los requisitos descriptos en la monografía de Solución de Albúmina Humana descritas en las normativas nacionales.

▲Salvo casos justificados y autorizados, las vacunas son preparadas utilizando un sistema de lote semilla. Los métodos de preparación deben ser diseñados de forma de mantener las propiedades inmunogénicas y obtener una preparación inocua libre de contaminación con agentes extraños. ▲

En la producción de vacunas, para el número de pasajes o subcultivos, se debe considerar los ensayos clínicos utilizados para demostrar la seguridad y eficacia de la vacuna.

▲El procesamiento de los bancos celulares o de subsecuentes cultivos celulares debe realizarse bajo condiciones de asepsia en un área donde no se manipulen otras células. El suero y la tripsina utilizadas en la preparación de suspensiones celulares deben demostrar estar libres de agentes extraños, incluyendo controles para prevenir transmisión de Enfermedades Espongiformes Bovinas.

Lotes semilla

La cepa de bacteria o virus utilizada en el lote semilla maestro debe ser identificada por registros históricos documentados que incluyan información del origen de las cepas y su subsecuente manipulación. Se deben tomar medidas apropiadas para asegurar que no se encuentra presente en el lote semilla otro microorganismo que la cepa semilla.

Medio de cultivo

Debe estar, hasta donde sea posible, libre de ingredientes que causen reacciones tóxicas, alérgicas u otras reacciones indeseables en el hombre; si fuera necesaria la inclusión de estos ingredientes se debe demostrar que la cantidad presente en el lote final es reducida a un nivel tal que resulte en un producto seguro. En el medio de crecimiento para cultivos celulares se puede emplear suero animal aprobado (pero no humano), pero no el medio utilizado para el mantenimiento del crecimiento celular durante la multiplicación del virus que no debe contener suero, salvo caso indicado. El medio de cultivo celular puede contener un indicador de pH tal como rojo de fenol y antibióticos aprobados a la concentración efectiva más baja, aunque es preferible tener un medio libre de antibióticos durante la producción.

Multiplicación y cosecha

Los cultivos semilla se deben propagar y cosechar bajo condiciones definidas. La pureza de la cosecha se debe verificar por ensayos apropiados según se indica en la monografía individual.

Células control

Los controles celulares para vacunas producidas en cultivos celulares se deben mantener y controlar según se indica en la monografía individual. Para obtener un control válido las células deben ser

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

mantenidas en condiciones que sean rigurosamente idénticas que las utilizadas para la producción de cultivos celulares, incluyendo el uso de los mismos lotes de medio y los cambios de medios.

Huevos control

Para vacunas vivas producidas en huevos, los huevos control deben ser incubados y analizados según se indica en la monografía individual.

Purificación

Donde sean pertinentes, se deben emplear procedimientos de purificación validados.

Inactivación

Las vacunas inactivadas deben ser producidas utilizando procesos de inactivación validados cuyas efectividades y consistencia hayan sido demostradas.

Donde haya contaminantes potenciales reconocidos de una cosecha, por ejemplo, en vacunas producidas en huevos provenientes de gallinas no libres de patógenos especificados (SPF), el proceso de inactivación también debe estar validado con respecto a potenciales contaminante. El ensayo para inactivación debe ser realizado tan pronto como sea posible después del proceso de inactivación, salvo caso justificado y autorizado.

Estabilidad de productos intermedios

Durante la producción de vacunas, los productos intermedios se obtienen en varias etapas y deben ser almacenados a veces por largos períodos. Algunos de estos productos intermedios incluyen:

- lotes semilla,
- cosechas vivas o inactivadas de cultivos bacterianos o virales,
- cosechas purificadas que pueden consistir en toxinas o toxoides, polisacáridos, suspensiones bacterianas o virales,
- antígenos purificados,
- antígenos adsorbidos,
- polisacáridos conjugados,
- vacuna final a granel,
- vacuna en el envase final cerrado almacenada a una temperatura inferior de la utilizada para los estudios de estabilidad y destinada a ser liberada sin re-análisis.

Excepto cuando se utilicen en un período corto de tiempo, se deben realizar estudios de estabilidad en productos intermedios en las condiciones de almacenamiento propuesta para establecer el grado de degradación.

Para la vacuna final a granel, se pueden realizar estudios de estabilidad en muestras representativas en condiciones equivalentes a las propuestas a ser utilizadas para el almacenamiento. Para cada producto intermedio (excepto para los lotes semilla) se aplica, cuando sea apropiado en base a los estudios de estabilidad, un período de validez para las condiciones propuestas de almacenamiento.

Granel final

El granel final se debe preparar por mezclado de los ingredientes de la vacuna en forma aséptica.

Adyuvantes

Las vacunas pueden ser adsorbidas en soportes inertes tales como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, fosfato de calcio u otro adyuvante que hayan demostrado ser adecuados para su uso en humanos. El adyuvante se debe preparar en condiciones especiales que le confieran apropiada forma física y propiedades adsorptivas. El desarrollo de nuevos adyuvantes requiere que se cuente con toda la información propia del adyuvante y su comportamiento con el antígeno que se unirá.

Conservantes antimicrobianos

Se utilizan conservantes antimicrobianos para prevenir el deterioro o efectos adversos causados por contaminación microbiana ocurrida durante el uso de la vacuna. Los conservantes antimicrobianos no se incluyen en los productos liofilizados. La inclusión de conservantes antimicrobianos no es aceptada en preparaciones líquidas monodosis.

Para las preparaciones líquidas multidosis se evalúa la necesidad de un conservante antimicrobiano teniendo en cuenta la contaminación durante el uso y el período máximo recomendado antes de la apertura por primera vez del envase. Si se utiliza un conservante antimicrobiano se debe demostrar que éste no perjudica la seguridad o eficacia de la vacuna.

No es normalmente aceptable el agregado de antibióticos como conservantes antimicrobianos.

Durante los estudios de desarrollo se debe demostrar la efectividad del conservante antimicrobiano seleccionado a lo largo del período de validez que será autorizado por la Autoridad Sanitaria al momento del registro.

La eficacia del conservante antimicrobiano se evalúa como se indica en *Eficacia* en 80. *Conservantes*. ▲

PRODUCTO FINAL

En los productos liofilizados como en las preparaciones líquidas monodosis no se acepta la utilización de conservantes antimicrobianos. En el caso de las preparaciones líquidas multidosis se evaluará en cada caso la necesidad de la utilización de conservantes antimicrobianos.

Cuando se utiliza suero de origen animal en el proceso de producción, el producto final no puede contener más de 50 ng/dosis.

▲ Para vacunas de administración parenteral se debe preparar el lote final por distribución aséptica del granel final en envases estériles con cierre inviolable, los que luego de la liofilización deben ser cerrados de manera tal de evitar la contaminación.

Para vacunas de administración por una vía no parenteral los lotes finales deben ser preparados por

distribución del granel final bajo condiciones apropiadas en envases estériles de cierre inviolable.

Grado de adsorción

Durante el desarrollo de la vacuna adsorbida se evalúa el grado de adsorción como parte del análisis de consistencia o de homogeneidad. Se establece una especificación para el grado de adsorción en base a los resultados encontrados para los lotes utilizados en los ensayos clínicos. A partir de los datos de estabilidad generados para la vacuna se debe demostrar que al final del período de validez el grado de adsorción no debe ser menor que el de los lotes empleados en ensayos clínicos.

Estabilidad

Durante los estudios de desarrollo, se debe demostrar que la potencia del lote final se mantiene a lo largo del período de validez. La pérdida de potencia en las condiciones de almacenamiento recomendadas es evaluada y la pérdida excesiva, incluso dentro de los límites de aceptación de la potencia, puede indicar que la vacuna no es aceptable.

Fecha de vencimiento

Salvo que se establezca, la fecha de vencimiento se calcula a partir del comienzo de la valoración o a partir del comienzo de la primera valoración para una vacuna combinada. Para las vacunas almacenadas a temperatura menor a la utilizada para los estudios de estabilidad y propuestas para la liberación sin re-análisis, la fecha de vencimiento se calcula a partir de la fecha que se retiran del almacenamiento en frío. Si para una vacuna dada, la valoración no se realiza, la fecha de vencimiento se calcula a partir de la fecha de aprobación del ensayo indicador de la estabilidad o, si este faltase, a partir de la fecha de liofilizado, o de la fecha de llenado en el envase final. Para vacunas combinadas, cuando los componentes son presentados en envases separados, la fecha de vencimiento será la del componente que expire primero.

La fecha de vencimiento es aplicada a vacunas almacenadas en las condiciones indicadas.

Ensayos en animales

Para la protección de animales vertebrados utilizados para experimentación y otros propósitos científicos, los ensayos deben ser realizados de manera de utilizar la mínima cantidad de animales y causar el menor sufrimiento, angustia o daño terminal.

El criterio para juzgar ensayos en las monografías debe aplicarse en base a estas consideraciones. Por ejemplo, si se indica que un animal es el parámetro para demostrar positividad, infección etc., tan pronto cuando ocurran los signos clínicos típicos o la muerte y se obtiene la indicación suficiente de los resultados positivos, el animal en cuestión debe ser destruido humanamente o darle el

tratamiento adecuado para prevenir el sufrimiento innecesario.

Pueden utilizarse métodos de ensayos alternativos para demostrar cumplimiento con la monografía y el uso de dichos ensayos es particularmente estimulado cuando lleva al reemplazo o reducción de animales utilizados o la reducción del sufrimiento, a condición de que se haya realizado una validación de estos métodos.

CONSERVACIÓN

Proteger de la luz. Salvo otro caso indicado, la temperatura de almacenamiento debe ser de 5 ± 3 °C. Las vacunas adsorbidas líquidas no se deben congelar.

ENSAYOS[▲]

Identificación

Debe cumplir con el ensayo descrito en la monografía individual.

Caracterización

Debe cumplir con el (los) ensayo(s) descrito(s) en la monografía individual, cuando sea aplicable.

Ensayos Físico-Químicos

Debe cumplir con el(los) ensayo(s) descrito(s) en monografía individual.

▲Determinación de aluminio en vacunas adsorbidas

Transferir una porción de la muestra en ensayo, previamente homogeneizada, que contenga aproximadamente 5 a 6 mg de aluminio, a un recipiente de combustión de 50 mL. Agregar 1 mL de ácido sulfúrico, 0,1 mL de ácido nítrico y algunas perlas de vidrio y calentar hasta desprendimiento de vapores blancos densos. [NOTA: si la muestra en ensayo se carboniza, agregar algunas gotas de ácido nítrico y mantener la ebullición hasta decoloración]. Dejar enfriar algunos minutos, agregar con precaución 10 mL de agua y continuar la ebullición hasta obtener una solución límpida. Dejar enfriar, agregar 0,05 mL de naranja de metilo (SR) y neutralizar aproximadamente con 6,5 a 7 mL de una solución de 0,42 g de hidróxido de sodio por mL. Si forma precipitado, disolver el mismo mediante el agregado, gota a gota, de ácido sulfúrico diluido, preparado disolviendo 5,5 mL de ácido sulfúrico en 100 mL de agua. Transferir la solución obtenida a un Erlenmeyer de 250 mL y enjuagar el recipiente de combustión con 25 mL de agua. Agregar 25 mL de edetato disódico 0,02 M, 10 mL de una solución reguladora de acetato (SR1) y algunas perlas de vidrio. Mantener a ebullición suave durante 3 minutos. Agregar 0,1 mL de una solución de 1 mg de 1-(2-piridilazo)-2-naftol por mL de alcohol y titular con sulfato de cobre 0,02 M (SV) hasta viraje a color pardo púrpura. Realizar el ensayo con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de edetato disódico 0,02 M (SV) equivale a 0,5396 mg

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

de aluminio (Al). No debe contener más de 1,25 mg de aluminio (Al) por dosis humana, cuando un adsorbente de aluminio se haya utilizado en la vacuna, salvo otro caso indicado

Formaldehído libre

Realizar una dilución 1 en 10 de la vacuna en ensayo. Transferir 1 mL de la solución obtenida a un tubo de comparación, agregar 4 mL de agua y 5 mL de una solución de 0,2 mL de acetilacetona en 100 mL de acetato de amonio (SR1). Mantener en un baño de agua a 40 °C durante 40 minutos. Examinar la solución: no debe desarrollar coloración más intensa que la de un control preparado del mismo modo, pero con 1 mL de una solución de formaldehído que contenga 20 µg de formaldehído (CH₂O) por mL. ▲

Ensayos de pureza

Debe cumplir con el(los) ensayo(s) descrito(s) en monografía individual.

Ensayos biológicos y microbiológicos

Debe cumplir con el(los) ensayo(s) descrito(s) en monografía individual.

Potencia

Debe cumplir con el ensayo descrito en monografía individual.

Termoestabilidad

Debe cumplir con el ensayo descrito en la monografía individual.

ACONDICIONAMIENTO Y ALMACENAMIENTO

De acuerdo con la normativa vigente por la Autoridad Regulatoria Nacional.

ROTULADO

De acuerdo con la normativa vigente por la Autoridad Regulatoria Nacional.

GLOSARIO

Adyuvante de inmunización

Los adyuvantes son sustancias o combinación de ellas que incorporados al antígeno o inyectados simultáneamente con él, aumentan la respuesta inmune específica y eficacia clínica de la vacuna.

Agentes adventicios

Microorganismos contaminantes de cultivos celulares o materias primas, incluyendo bacterias, hongos, micoplasmas, micobacterias y virus endógenos o exógenos que puedan ser introducidos durante el proceso de fabricación de un producto biológico.

Banco de células

Cultivo de células distribuidas en envases de composición uniforme y derivados de un único conjunto de células. Se almacena criogénicamente bajo condiciones definidas que garantizan su estabilidad.

Banco de células maestro

Cantidad de células bien caracterizadas, obtenidas de una única célula totalmente definida, de origen animal u otro, distribuida en recipientes en una única operación. Posee composición uniforme, criopreservado y almacenados bajo condiciones definidas.

Banco de células de trabajo

Cultivo de células preparado a partir del banco maestro de células bajo condiciones de cultivo definidas, almacenado criogénicamente y usado para iniciar el cultivo de células en la producción.

Células de crecimiento continuo

Una línea celular que aparentemente tenga capacidad ilimitada para duplicarse.

▲Células control

Una cantidad de células dejadas aparte, en el momento de la inoculación del virus, como control de células no infectadas. Estas células se someten a incubación en condiciones equivalentes a las usadas para los cultivos celulares de producción. ▲

Cosecha única

Suspensión de microorganismos obtenida a partir de un cultivo inoculado con el lote de trabajo o con el inóculo de producción, recogida y procesada en un ciclo único de producción.

Cultivo celular de producción

Usado en la producción de productos biológicos y derivado de uno o más envases del banco de células de trabajo, o en el caso de cultivos celulares primarios, de los tejidos de animales.

Cultivo primario

Cultivo iniciado de células, tejidos u órganos provenientes directamente de uno o más organismos. Un cultivo puede ser considerado primario hasta que sea subcultivado satisfactoriamente la primera vez. Luego se transforma en una “línea celular” si se puede continuar subcultivando varias veces.

Estándar primario

Son muestras de fármacos, impurezas, productos de degradación, reactivos, entre otros, altamente caracterizados y de la más elevada pureza, cuyo valor se acepta sin referencia a otros estándares.

Estándar secundario (estándar de trabajo)

Estándar utilizado en la rutina del laboratorio, cuyo valor es establecido por comparación con un estándar de referencia.

Inóculo de producción

Suspensión de microorganismos, de composición uniforme, obtenida a partir de una o más ampollas del lote de trabajo.

Línea celular

Tipo de población celular con características definidas originaria de subcultivos de una población de célula primaria. Puede generarse mediante la utilización de etapas de clonado y subclonado.

▲En las líneas de células diploides, las células tienen esencialmente las mismas características que las del tejido animal de origen. En las líneas celulares continuas, las células pueden multiplicarse indefinidamente en cultivo y se pueden obtener de

tejidos sanos o tumorales. Algunas líneas celulares continuas pueden presentar potencial actividad oncogénica en ciertas condiciones. ▲

Línea de célula diploide

Línea celular con vida útil limitada in vitro, con los cromosomas apareados (euploide) y estructuralmente idénticos a aquellos de las especies de las cuales derivan.

Lote semilla primario

Ampollas conteniendo microorganismos conservados de composición uniforme, obtenida a partir de una cepa conservada de procedencia conocida.

▲Un lote semilla maestro normalmente se almacena en forma líquida a una temperatura igual o menor de - 70 °C o en forma liofilizada a la temperatura necesaria para garantizar su estabilidad.

▲

Lote semilla de trabajo

Ampollas conteniendo microorganismos conservados de composición uniforme obtenida a partir de un lote de semilla primario y destinado a ser utilizado en la producción

▲Los lotes semilla de trabajo se distribuyen en envases y se conservan como se ha indicado para el lote semilla maestro.

Mezcla de cosechas monovalente

Una mezcla de cosechas que contiene una sola cepa o tipo de microorganismo o de antígeno, derivada de huevos, de cultivos celulares, etc., procesados al mismo tiempo. ▲

Polisacárido purificado

Material polisacárido obtenido después de la purificación final. El lote de polisacárido purificado puede provenir de una cosecha individual o de una mezcla de cosechas individuales procesadas en un mismo ciclo.

Polisacárido modificado

Polisacárido purificado que se ha modificado por reacción química o proceso físico en la preparación para conjugación a una proteína portadora.

Producto biológico

Medicamento de origen biológico, que contenga molécula con actividad biológica demostrada, empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico y cuya calidad, seguridad y eficacia han sido demostradas.

Producto biológico a granel

Producto biológico que ha completado todas las etapas de producción, formulado en su forma farmacéutica final a granel contenido en un recipiente único, estéril si es aplicable, y liberado por el control de calidad del fabricante.

Producto biológico en su envase primario

Producto biológico que haya completado todas las etapas de producción, formulado en su forma farmacéutica final, contenido en su envase final, estéril, si fuera necesario, liberado por el control de

calidad del fabricante, sin incluir el proceso de rotulado y empaque.

Producto biológico intermedio

Producto farmacéutico, de origen biológico, parcialmente procesado, susceptible de especificación y cuantificación, que será sometido a las etapas subsiguientes de formulación/fabricación, antes de convertirse en un producto a granel.

Producto biológico terminado

Producto farmacéutico, de origen biológico, que haya completado todas las fases de producción, incluyendo el rotulado y empaque final.

Producto biotecnológico

Producto farmacéutico, de origen biológico, cuyo principio activo se obtiene por un proceso del ADN recombinante, hibridomas, líneas celulares transformadas u otras técnicas de biotecnológicas, con finalidades profilácticas, curativas, paliativas o con fines de diagnóstico in vivo.

Proteína transportadora

Proteína en la que el polisacárido está unido covalentemente con el objetivo de inducir respuesta inmune dependiente de células T contra el polisacárido.

▲Sistema de lote semilla

En un sistema de lote semilla los lotes sucesivos de un producto se derivan del mismo lote semilla maestro. Para la producción de rutina, puede prepararse un lote semilla de trabajo a partir del lote semilla maestro. Debe registrarse el origen y el listado histórico de los pasajes del lote semilla maestro y del de trabajo.

Sistema de banco de células

En un sistema de banco de células, los lotes sucesivos de un producto se fabrican por cultivo en células derivadas de un mismo banco maestro de células. Se usa un número de envases del banco maestro de células para preparar un banco de trabajo de células. Debe validarse el número mayor de pasajes permitido durante la producción de rutina para el sistema de banco de células. ▲

Sustrato celular

Células utilizadas para fabricar un producto biológico. Pueden ser células primarias o de línea celular, cultivadas en condiciones de monocapas o suspensiones.

Toxoides bacterianos

Los toxoides bacterianos son toxinas detoxificadas por tratamientos fisicoquímicos, que, a pesar de perder su capacidad tóxica, mantienen la actividad inmunogénica. ▲Las toxinas son obtenidas a partir de cepas específicas de microorganismos. El método de producción es tal que el toxoide no revierta a toxina. Los toxoides pueden ser líquidos o liofilizados. Pueden ser purificados y adsorbidos. Los toxoides adsorbidos son suspensiones de partículas blancas o grises dispersas en líquido incoloro o amarillo pálido y pueden formar un sedimento en el fondo del envase. ▲

Vacunas bacterianas

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Las vacunas bacterianas son producidas en medios líquidos o sólidos, utilizando cepas adecuadas y contienen bacterias inactivadas, bacterias atenuadas o sus componentes antigénicos.

Vacunas combinadas

Las vacunas combinadas contienen una mezcla de dos o más antígenos diferentes. Pueden contener en su formulación, microorganismos atenuados o inactivados, sustancias producidas por ellos y fracciones antigénicas.

Vacunas conjugadas

Las vacunas conjugadas son aquellas en las cuales los antígenos bacterianos están unidos a proteínas transportadoras, facilitando el reconocimiento por los linfocitos T, generando una respuesta de anticuerpos de larga duración.

Vacunas virales

Las vacunas virales consisten en preparaciones de virus enteros atenuados, inactivados o por sus fracciones. Los virus pueden ser replicados en animales, huevos embrionados, líneas celulares adecuadas, o en un vector de expresión específico.

780. VOLUMETRÍA MERCOSUR

La titulación o volumetría es un método químico que se emplea para el análisis cuantitativo y se basa en una reacción estequiométrica entre el analito y una sustancia patrón (solución volumétrica). Existen diferentes tipos de volumetría en función de la naturaleza de la reacción y del método de detección del punto final.

Titulación directa: se emplea para la determinación de sustancias en solución, con una solución volumétrica apropiada. El punto final se determina instrumental o visualmente con un indicador apropiado.

La solución volumétrica se agrega desde una bureta de capacidad apropiada elegida de acuerdo a la concentración de la solución volumétrica (molaridad), de modo tal que el volumen consumido sea entre 30 y 100 % de su capacidad nominal.

Nota: En los casos en que se requiera menos de 10 mL de la solución volumétrica, se debe utilizar una microbureta adecuada.

La aproximación al punto final se hace en forma directa agregando gota a gota la solución volumétrica con la precaución de que la última gota agregada no sobrepase el punto final.

La cantidad de muestra titulada se calcula a partir del volumen consumido, la molaridad de la solución volumétrica y el factor de equivalencia especificado en la monografía correspondiente.

Titulación residual o Titulación por retorno: en algunas titulaciones se agrega un volumen medido de solución volumétrica mayor al necesario para reaccionar con la muestra. El exceso de esta solución es titulado posteriormente con una segunda solución volumétrica. La cantidad de muestra titulada se calcula a partir de la diferencia entre el volumen de la solución volumétrica originalmente agregado y el volumen consumido por la segunda solución volumétrica en la titulación por retorno, la molaridad y el factor de equivalencia especificado en la monografía correspondiente.

Titulación complejométrica: algunos cationes polivalentes se pueden titular directamente mediante el empleo de reactivos con los cuales forman complejos o quelatos. La obtención de un resultado satisfactorio en una complejometría depende del indicador elegido.

La reacción entre el ion metálico y el indicador debe ser rápida y reversible. La constante de equilibrio de formación del complejo metal-indicador debe ser lo suficientemente elevada como para producir un cambio de color marcado pero debe ser menor que la

correspondiente al complejo metal-solución volumétrica.

Titulación por óxido-reducción: estas titulaciones se realizan cuando entre la sustancia activa de la solución volumétrica y la muestra se produce una reacción por intermedio de un intercambio electrónico, en la que una de ellas actúa como reductora (cede electrones) mientras que la otra se comporta como oxidante (adquiere electrones).

Estas titulaciones se clasifican en métodos por oxidación, cuando la sustancia activa de la solución volumétrica tiene tendencia a ser reducida, adquiriendo electrones (oxidantes), y métodos por reducción, cuando la sustancia activa de la solución volumétrica puede dar formas oxidadas cediendo electrones (reductor).

Titulación en medio no acuoso: muchas sustancias adquieren mejores propiedades ácidas o básicas cuando se disuelven en solventes orgánicos. Por lo tanto, la elección del solvente apropiado permite la titulación de gran variedad de sustancias mediante esta técnica.

En el caso de una sustancia básica se emplea como solución volumétrica ácido perclórico en ácido acético glacial, aunque en casos especiales se emplea ácido perclórico en dioxano. El sistema de electrodos de vidrio-calomel resulta útil en estas determinaciones.

Si durante la realización del ensayo la temperatura del titulante (t_2) es diferente a la temperatura medida cuando se llevó a cabo la estandarización del mismo (t_1), se debe corregir el volumen del titulante consumido por la fórmula $[1 + 0.0011(t_1 - t_2)]$.

En el caso de una sustancia ácida se emplean como soluciones volumétricas alcóxidos de metales alcalinos o hidróxidos de tetralquilamonio. Con frecuencia se emplea metóxido de sodio en una mezcla de metanol y tolueno, aunque el metóxido de litio en metanol y benceno es empleado para titular sustancias que producen un precipitado gelatinoso en las titulaciones con metóxido de sodio.

El error alcalino limita el empleo del electrodo de vidrio como electrodo indicador cuando se emplean alcóxidos de metales alcalinos como solución volumétrica, en particular en solventes básicos. Por lo tanto, el electrodo indicador de antimonio, aunque algo errático, resulta útil en dichos casos. El empleo de hidróxidos de amonio cuaternario, por ejemplo, el hidróxido de tetra n-butilamonio y el hidróxido de trimetilhexadecilamonio (en benceno-metanol o alcohol isopropílico), presenta dos ventajas sobre las otras soluciones volumétricas: (a) la sal de

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

tetralquilamonio del ácido titulado es soluble en el medio de reacción y (b) se puede emplear un electrodo de vidrio calomel. Los solventes empleados en la titulación de sustancias ácidas se deben proteger de la exposición excesiva al aire atmosférico debido a la interferencia producida por el dióxido de carbono.

Para ello se emplea una atmósfera inerte durante la titulación. La absorción de dióxido de carbono se puede determinar mediante la titulación con un blanco. El blanco no debe consumir más de 0,01 mL de metóxido de sodio 0,1 M (SV) por mL de solvente.

El punto final se puede determinar visualmente observando el cambio de color de un indicador o potenciométricamente, según se especifique en la monografía correspondiente. Si se emplea un electrodo de calomel como electrodo de referencia, se

recomienda reemplazar la solución acuosa de cloruro de potasio del puente salino por perclorato de litio 0,1 M en ácido acético glacial para titulaciones en solventes ácidos o cloruro de potasio en metanol para titulaciones en solventes básicos.

Cuando en la monografía correspondiente se recomienda la modificación del electrodo de calomel con éstas o con otras mezclas no acuosas es necesario retirar previamente la solución de cloruro de potasio y lavar con agua para eliminar el cloruro de potasio residual. Luego se elimina el agua residual con el solvente no acuoso indicado y finalmente se llena el electrodo con la mezcla no acuosa indicada.

Los sistemas más útiles para titulación en solventes no acuosos se indican en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Sistemas para titulaciones en medio no acuoso.

Tipo de solvente	De carácter ácido (para titulación de bases y sus sales)	Relativamente neutro (para titulación diferencial de bases)	De carácter básico (para titulación de ácidos)	Relativamente neutro (para titulación diferencial de ácidos)
<i>Solvente</i> ¹	Ácido acético glacial Anhídrido acético Ácido fórmico Ácido propiónico Cloruro de sulfuro	Acetonitrilo Alcoholes Cloroformo Benceno Tolueno Clorobenceno Acetato de etilo Dioxano	Dimetilformamida <i>n</i> -butilamina Piridina Etilendiamina Morfolina	Acetona Acetonitrilo Metil etil cetona Metil isobutil cetona Alcohol <i>ter</i> -butílico
<i>Indicador</i>	Cristal violeta Rojo de quinaldina <i>p</i> -Naftolbenceína Alfazorina 2-G Verde de malaquita	Rojo de metilo Naranja de metilo <i>p</i> -Naftolbenceína	Azul de timol Timolftaleína Azo violeta <i>o</i> -Nitroanilina <i>p</i> -Hidroxiazobenceno	Azo violeta Azul de bromotimol <i>p</i> -Hidroxiazobenceno Azul de timol
<i>Electrodos</i>	Vidrio/Calomel Vidrio/Plata/Cloruro de plata Mercurio/Acetato mercúrico	Vidrio/Calomel Calomel/Plata/ Cloruro de plata	Antimonio/Calomel Antimonio/Vidrio Antimonio/Antimonio ² Platino/Calomel Vidrio/Calomel	Antimonio/Calomel Vidrio/Calomel Vidrio/Platino

¹Los solventes relativamente neutros de baja constante dieléctrica como benceno, tolueno, cloroformo o dioxano pueden emplearse con cualquier solvente ácido o básico para aumentar la sensibilidad del punto final.

²En la solución titulante

Detección del punto final: el método más sencillo para determinar el punto de equivalencia es mediante el empleo de indicadores.

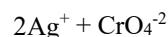
Los indicadores son sustancias químicas, generalmente coloreadas, que responden a cambios en la solución antes y después del punto de equivalencia presentando cambios de color que pueden ser detectados visualmente como el punto final de la reacción, lo que constituye una estimación confiable del punto de equivalencia.

Otro método útil para determinar el punto final de equivalencia es mediante mediciones electroquímicas. Si un electrodo indicador, sensible a la concentración de las especies que experimentan la reacción volumétrica, y un electrodo de referencia cuyo potencial es insensible a cualquier especie disuelta se sumergen en la solución a titular para formar una celda galvánica, la diferencia de potencial entre los electrodos puede ser medida con un medidor de pH que permite seguir el curso de la reacción.

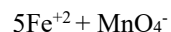
En la *Tabla 2* se indican varios sistemas de electrodos apropiados para titulaciones potenciométricas.

Realizar las curvas de titulación correspondientes (para una titulación ácido-base, pH en función de los mL de solución volumétrica agregados; y para titulaciones por precipitación, complejométricas o de óxido-reducción, los mV en función de los mL de

solución volumétrica agregados), para obtener una curva sigmoidea con una porción que asciende rápidamente cerca del punto de equivalencia. El punto medio de esta porción vertical lineal o punto de inflexión puede considerarse como punto final. El punto de equivalencia también puede determinarse matemáticamente sin trazar una curva de titulación; sin embargo, se debe tener en cuenta que en reacciones asimétricas el punto final definido por la inflexión de la curva de titulación no ocurre exactamente en el punto de equivalencia estequiométrico. Por lo tanto, la detección potenciométrica del punto final no es apropiada para reacciones asimétricas, como por ejemplo, la reacción de precipitación,



y la reacción de óxido-reducción,



Correcciones con el blanco: el punto final determinado en una titulación es una estimación del punto de equivalencia de la reacción. La validez de esta estimación depende, entre otros factores, de la naturaleza de las sustancias a titular y de la concentración de la solución volumétrica. De modo que, para aumentar la confiabilidad de la

determinación del punto final, resulta necesario realizar una corrección con un blanco apropiado. Tal corrección se realiza generalmente mediante la titulación del blanco, en la cual el procedimiento indicado se repite en cada detalle excepto que la muestra se omite. En estos casos, el volumen real de solución volumétrica, equivalente a la sustancia

analizada, es la diferencia entre el volumen consumido en la titulación del blanco y el consumido en la titulación de la muestra. El volumen corregido así obtenido se emplea para calcular la cantidad de muestra titulada. Cuando se determina el punto final potenciométricamente, la corrección del blanco es generalmente insignificante.

Tabla 2. Sistemas de electrodos para titulaciones potenciométricas.

Titulación	Electrodo indicador	Ecuación ¹	Electrodo de referencia	Aplicaciones ²
Ácido-base	Vidrio	$E=k+0,0591pH$	Calomel Plata/cloruro de plata	Titulación de ácidos y bases
Precipitimetría (plata)	Plata	$E=E^o+0,0591\log[Ag^+]$	Calomel (con puente salino de nitrato de potasio)	Titulación con/de plata incluyendo haluros o tiocianatos
Complejometría	Mercurio-mercurio (II)	$E=E^o+0,0296(\log k'-pM)$	Calomel	Titulación de diversos metales con EDTA, Mg^{+2} , Ca^{+2} , Al^{+3} , Bi^{+3}
Óxido-reducción	Platino	$E=E^o+(0,0591/n)\log[ox]/[red]$	Calomel o Plata/Cloruro de plata	Titulaciones con arsenito, bromo, cerato, dicromato, hexacianoferrato (III), iodato, nitrito, permanganato y tiosulfato

¹ Forma apropiada de la ecuación de Nernst que describe el sistema de electrodos indicados: k =constante del electrodo de vidrio; k' =constante derivada del equilibrio Hg-Hg(II)-EDTA; M =cualquier metal tituable con EDTA; $[ox]$ y $[red]$ de la ecuación, $ox + ne^- \leftrightarrow red$.

² La lista es representativa pero no es completa.

TEXTOS DE INFORMACIÓN GENERAL

1027. BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN DE PREPARACIONES FARMACÉUTICAS EN FARMACIAS OFICINALES Y ASPECTOS RELACIONADOS A SU CALIDAD

INTRODUCCIÓN

Las formulaciones oficinales constituyen una parte integral de la práctica farmacéutica.

Todos los preparados farmacéuticos deben cumplir con el aseguramiento de la calidad.

Los medicamentos elaborados por la industria farmacéutica no siempre están disponibles para cubrir las necesidades de todos los pacientes, lo que conlleva a la elaboración de preparaciones en la oficina de farmacias comunitarias y hospitalarias que permitan dar respuesta a necesidades específicas o afrontar desabastecimientos.

El farmacéutico es el responsable de garantizar la calidad de la correcta elaboración, envasado, rotulado, almacenamiento, dispensación y trazabilidad de estas formulaciones.

A los fines de este capítulo se definen y reconocen las siguientes formulaciones:

Formulación oficial o preparado farmacéutico oficial: es la elaborada por un farmacéutico o bajo su dirección en la oficina de farmacia y destinada a su dispensación con la debida información al paciente.

Formulación magistral o preparado farmacéutico magistral: es la elaborada por un farmacéutico o bajo su dirección en la oficina de farmacia, prescrita en una receta magistral para un paciente individualizado y destinada a su dispensación con la debida información al paciente.

Formulación normalizada o preparado farmacéutico normalizado: es la elaborada por un farmacéutico o bajo su dirección en la oficina de farmacia, y que se encuentra incluida en una guía farmacoterapéutica, formulario, vademécum o códex, reconocidos por la Autoridad Sanitaria competente; y destinada a su dispensación con la debida información al paciente.

OBJETIVO

El objetivo de este documento es fijar las buenas prácticas de elaboración de las preparaciones oficinales, con el fin de constituir los requisitos mínimos que aseguren al paciente el acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

ALCANCE

Este documento es de aplicación para la elaboración de medicamentos estériles y no estériles, elaborados en oficinas de farmacia.

Aplica tanto a productos elaborados a partir de materias primas como a aquellos que utilizan una especialidad medicinal como material de partida.

Aplica, también, al fraccionamiento y reacondicionamiento de formulaciones.

Las farmacias que elaboran preparaciones oficinales, además de cumplir estas buenas prácticas, deberán cumplimentar todos los requerimientos legales establecidos por la Autoridad Sanitaria jurisdiccional competente para este tipo de actividades.

DEFINICIONES

Acondicionamiento: comprende todas las operaciones necesarias para que un producto terminado a granel se convierta en un producto final, incluyendo el envasado y rotulado.

Aseguramiento, garantía o gestión de la calidad: es un concepto amplio que cubre todos los aspectos que de manera individual o colectiva influyen en la calidad de un producto. Comprende la totalidad de las gestiones llevadas a cabo con el objeto de asegurar que los productos elaborados en la farmacia sean de la calidad requerida para su uso.

Certificado de análisis: documento que proporciona un resumen de los resultados de los análisis de productos o materiales realizados junto con la evaluación del cumplimiento de determinadas especificaciones que garantizan la calidad de dichos productos y/o materiales.

Dispensación: servicio farmacéutico que consiste en la entrega de medicamentos o productos para la salud, complementado con información sobre su buen uso y que en algunas ocasiones incluye la interpretación de una receta en los casos que correspondiera.

Elaboración: todos los procedimientos y procesos que hacen posible la transformación de la materia prima y el material de acondicionamiento en productos intermedios y/o productos terminados.

Envasado: proceso técnico por el cual el producto elaborado, ya sea un producto intermedio o un producto terminado, es dispuesto en un envase. En el caso de productos terminados, le corresponde un envase primario y eventualmente secundario, constituyendo así la unidad de dispensación.

Especificaciones: documento que describe en forma detallada los requisitos que tienen que cumplir los productos y/o materiales utilizados u obtenidos durante la preparación. Sirven como base para evaluar la calidad.

Esterilización: proceso físico y/o químico de destrucción-reducción probabilística a cero de unidades viables de microorganismos, en las preparaciones oficinales que lo requieran, otorgándoles la condición de “estéril”.

Fecha límite de uso: fecha luego de la cual un preparado no puede ser administrado o utilizado en un paciente. Si la fecha se establece sólo con mes y año, se debe entender que es hasta el último día del mes indicado. En los rótulos puede utilizarse en forma equivalente la denominación “fecha de vencimiento”.

Fecha de reválida o de reanálisis: es la fecha hasta la cual una materia prima puede ser utilizada, y posterior a la cual debe permanecer en cuarentena hasta tanto el profesional farmacéutico responsable determine si es factible continuar usándola, mediante la realización de ensayos analíticos adecuados. Los ensayos realizados deberán estar debidamente respaldados por un procedimiento operativo estándar y los resultados, plasmados en la documentación pertinente. La nueva fecha de reanálisis deberá estar indicada en el envase.

Fraccionamiento: separación del lote ya producido, cuando el mismo se encuentra a granel, en porciones con cantidades definidas de producto terminado; para inmediatamente ser acondicionado. Una vez fraccionado y acondicionado el producto constituirá (desde el punto de vista productivo) un producto terminado. Así, el sub-fraccionamiento de unidades de producto terminado sólo podrá realizarse en casos debidamente fundados, atendiendo a circunstancias particulares que así lo requieran.

Lote: cantidad definida de medicamento preparado en un proceso o serie de procesos determinados, bajo condiciones constantes y cuya cualidad esencial es su homogeneidad. La definición de lote, aplicada a las preparaciones oficinales, hace referencia a un número determinado de preparaciones normalizadas o serie de preparaciones, para responder a las necesidades futuras de los pacientes. Para el

control del producto terminado, un lote comprende todas las unidades de la forma farmacéutica que se elabora de la misma masa inicial de material y que atravesó una única serie de operaciones de elaboración.

Materia prima: toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un preparado farmacéutico, ya sea que permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

Material de acondicionamiento: cualquier material empleado en el acondicionamiento de una formulación oficial, excluyendo cualquier empaque exterior utilizado en el transporte o envío. Los materiales de acondicionamiento se dividen en primarios o secundarios dependiendo de su contacto directo o no con el producto, respectivamente.

Material de partida: cualquier sustancia o materia utilizada en la preparación de un medicamento, con exclusión de los materiales de acondicionamiento. A los efectos de este capítulo son materiales de partida las materias primas y también las especialidades medicinales que se empleen en la elaboración.

Monografía de preparado farmacéutico: documento que describe detalladamente el método de elaboración, especificaciones, control de calidad, condiciones de almacenamiento y requerimientos en el etiquetado del preparado farmacéutico.

Número de Lote: combinación distintiva de número o letras que específicamente identifica a un lote. Eventualmente, el número de registro en el libro recetario puede ser considerado como equivalente al número de lote.

Producto oficial o normalizado a granel: toda formulación que ha completado las etapas del proceso de elaboración, pero sin incluir el acondicionamiento final. La misma deberá ser fraccionada y acondicionada en su envase primario y secundario en el menor tiempo posible, evitando así la guarda de producto terminado “en condición a granel”. Si el proceso de elaboración lo requiriera, o si surgieran imponderables que impidan el inmediato acondicionamiento, el producto a granel deberá guardarse en condiciones que eviten su contaminación, alteración de sus propiedades fisicoquímicas, pérdida de eficacia, y todo otro error en el acondicionamiento posterior.

Producto oficial o normalizado intermedio: es toda sustancia o mezcla de sustancias, sometidas a cualquier proceso farmacotécnico, que se utilizan en la elaboración de preparados farmacéuticos.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Producto oficial, magistral o normalizado, terminado: los preparados farmacéuticos serán considerados formulaciones o preparados terminados cuando se encuentren en el envase final para dispensar y con el rótulo completo, acorde a las normas de estas buenas prácticas.

Receta magistral: documento redactado por un profesional de la salud autorizado. Debe indicar claramente la composición cualitativa de los principios activos, utilizando los nombres establecidos en la Farmacopea Argentina o la Denominación Común Argentina (DCA); o denominaciones aceptadas en otras farmacopeas. Sólo se aceptan sinonimias contempladas en farmacopeas reconocidas por la Autoridad Sanitaria. Debe respetar las dosis habituales y máximas indicadas en bibliografía de referencia. Debe indicar la vía e indicaciones de administración, los datos completos del profesional prescriptor, los datos del paciente, diagnóstico y fecha de emisión.

Trazabilidad: es el conjunto de medidas, acciones o procedimientos que permiten registrar e identificar cada preparado desde su inicio hasta su entrega final al paciente o representante legal, identificando el origen de sus componentes y la historia de los procesos aplicados.

CAPÍTULO 1

PERSONAL

Toda preparación debe ser efectuada por el Farmacéutico Director Técnico o por los Farmacéuticos Auxiliares.

El Director Técnico es el responsable de la calidad y seguridad de los preparados, siendo por ello responsable del origen, la calidad y la pureza de los principios activos, excipientes, envases y otros materiales que utilice, del diseño galénico, de la preparación de los productos y del aseguramiento de su calidad.

El Director Técnico debe organizar las tareas relacionadas con la preparación, debiendo precisar por escrito las funciones de los Farmacéuticos Auxiliares y del resto del personal, y supervisar su cumplimiento.

El Director Técnico debe asegurar la aptitud de todo el personal involucrado en la preparación y el cumplimiento por parte del mismo de estas buenas prácticas.

La Farmacia debe contar con un manual de procedimientos de limpieza para el área de laboratorio, acorde al tipo de preparaciones que se realicen en el mismo. El Director Técnico es el responsable de generar, implementar y documentar los procedimientos apropiados para mantener la seguridad, orden, higiene y

limpieza en el laboratorio.

CAPÍTULO 2

LABORATORIOS

2.1. Consideraciones generales

La preparación y el control de los preparados deben efectuarse en laboratorios que forman parte de la estructura edilicia de la Farmacia y estar emplazados en salas totalmente independientes del lugar de atención al público, separados del depósito y aislados de otras dependencias de la Farmacia.

Todas las áreas de la Farmacia destinadas a las preparaciones deben contar con espacios adecuados para la disposición ordenada de los equipos y materiales, y deben poseer condiciones de temperatura y humedad apropiadas.

De acuerdo al tipo de preparaciones que se realicen, las cuales en todos los casos dependerán de la autorización por parte de la autoridad jurisdiccional competente, se establecerán diferentes requisitos:

2.1.1. Laboratorio general

Destinado a preparaciones de uso tópico (líquidos, sólidos – polvos - y semisólidos - cremas, pomadas, etc.-); preparaciones de uso oral (líquidos, sólidos - cápsulas, granulados, sellos, papeles, etc.-). [NOTA: sólo podrán prepararse comprimidos en el laboratorio general cuando no se estén realizando otras preparaciones simultáneamente]. También podrán prepararse en este sector fitoterápicos, extractos y tinturas y realizarse el fraccionamiento de materiales de partida y llevarse a cabo acciones relacionadas al aseguramiento de la calidad, tales como gestión de la documentación.

2.1.2. Laboratorio de comprimidos

No obstante, lo aclarado en la *NOTA* del punto anterior, es recomendable que los comprimidos se preparen en un sector exclusivo. No se autoriza la tenencia o uso de comprimidoras rotativas en la farmacia comunitaria. Las farmacias hospitalarias podrán autorizar para sí mismas este tipo de comprimidoras.

2.1.3. Laboratorio de preparaciones estériles

Destinado a la preparación de inyectables u otra forma farmacéutica que requiera esterilidad. [NOTA: sólo podrán elaborarse este tipo de preparaciones en aquellas farmacias especialmente habilitadas para tal fin por la autoridad jurisdiccional competente. En estos casos se deberá cumplir estrictamente con todos los requerimientos establecidos en el presente capítulo, así como los establecidos por la

Autoridad Sanitaria jurisdiccional competente].

2.2. Instalaciones

Cada uno de estos laboratorios debe tener dimensiones adecuadas. Las dimensiones mínimas serán establecidas por la Autoridad jurisdiccional competente.

2.3. Características

La separación entre cada uno de los laboratorios, deberá ser hasta el techo, por medio de paredes o cerramientos del tipo aluminio, vidrio o laminados plásticos.

2.3.1. Laboratorio general y Laboratorio de comprimidos

Los pisos deben ser lisos, de materiales incombustibles, impermeables y resistentes.

Las superficies a la vista de los techos, deberán ser de loza, yeso, u otro material incombustible, resistentes e inalterables, lisos, con ángulos redondeados, y de fácil limpieza.

Las paredes deberán ser pintadas (sintético o epoxi) o revestidas con materiales lisos, incombustibles y de fácil limpieza.

Deberán contar con adecuada iluminación natural y/o artificial, adecuada renovación de aire, y con mallas metálicas en todas las aberturas de ventilación.

Las mesas de trabajo deberán ser lisas, impermeables, de fácil limpieza, de material apto para la manipulación de sustancias químicas e inertes al ataque de ácidos, bases, oxidantes o reductores (por ejemplo: acero inoxidable, laminados plásticos, etc.).

Deberá contar con una zona de limpieza, incluyendo una bacha con instalación de agua.

Además, deberá contar con armarios o estanterías, con capacidad suficiente para albergar los materiales de trabajo, documentación en general, etc., y para organizar todo aquello inherente a las preparaciones.

Las balanzas deberán estar colocadas en mesas que aseguren la correcta pesada y con espacio suficiente para el trabajo.

2.3.2. Laboratorio de preparaciones estériles

Para preparados que lleven esterilización final se debe contar con los siguientes ambientes: vestuario, lugar de acondicionamiento de materiales, limpieza y esterilización y lugar de preparación propiamente dicho.

Para aquellos preparados que requieren llenado aséptico, se debe además contar con un área para provisión de indumentaria estéril.

El laboratorio deberá ser absolutamente independiente, sin aberturas hacia su exterior, salvo puerta de ingreso de personal o ingreso de materiales, o rejillas de sistema de renovación de aire.

Las superficies de las paredes, pisos, cielorrasos y mesas, serán lisas, duras, impermeables y sin fisuras, con ángulos redondeados, para minimizar la contaminación y permitir la correcta limpieza y desinfección.

El ambiente de limpieza y acondicionamiento de materiales, se comunicará con el ambiente de preparación por medio de un sistema que evite contaminaciones.

Se debe acceder al ambiente de preparación a través de un preambiente, destinado al cambio de vestimenta (sus condiciones de construcción son igual a las del ambiente interno).

Estará provisto de una adecuada renovación de aire, utilizando prefiltros y filtros de adecuada eficiencia para asegurar un área limpia. Este sistema asegurará presión positiva en el ambiente de trabajo. Las puertas deben abrir hacia afuera.

Las cañerías, conductos y luminarias se instalarán empotrados de modo de evitar acumulación de partículas.

2.4. Materiales y Equipamiento

En todos los casos se deberá contar con todo el material necesario para la preparación a realizar, suficientes en cantidad y calidad y apropiadamente acondicionados e instalados. Los mismos deberán reunir las características adecuadas y tener la capacidad/sensibilidad apropiada para el fin propuesto.

Siempre que la autoridad jurisdiccional competente establezca un listado de equipamiento mínimo, deberá cumplirse con el mismo y con todo lo establecido en la normativa particular de cada jurisdicción.

En los equipos que requieren calibración, ésta debe realizarse con la periodicidad adecuada y su calibración debe verificarse y documentarse regularmente. El Director Técnico es el responsable de documentar por escrito las Instrucciones de uso, mantenimiento, y calibración de los equipamientos, y de verificar su correcto cumplimiento.

2.5. Higiene y Seguridad

La Farmacia debe contar con directrices escritas sobre higiene y seguridad, las cuales deben ser acordes con el tipo de preparación a elaborar y exhibirse en lugar visible del laboratorio. El Director Técnico es responsable de generar, documentar, hacer cumplir y llevar un registro del cumplimiento de dichas directrices.

2.6. Limpieza

La Farmacia debe contar con procedimientos de limpieza del área de preparación acordes con el tipo de preparaciones que se realicen. El Director Técnico es el responsable de generar y documentar dichos procedimientos y de asegurar y documentar debidamente su

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

cumplimiento.

2.7. Gestión de residuos

La Farmacia deberá contar con mecanismos para el manejo interno y disposición final de residuos considerados peligrosos, en cumplimiento con la normativa jurisdiccional vigente. El Director Técnico es responsable de generar e implementar los procedimientos apropiados y necesarios para tal fin y de asegurar y documentar debidamente su cumplimiento.

CAPÍTULO 3

DOCUMENTACIÓN

3.1. General

La documentación constituye una parte fundamental del sistema de aseguramiento de la calidad, pues permiten demostrar los procesos realizados y auditar posteriormente su desarrollo.

Se aceptarán los registros computarizados, salvo en aquellos casos en que la legislación vigente establezca el uso de libros oficiales rubricados.

3.2. Manuales, procedimientos y registros

La Farmacia debe contar con un manual operativo general y manuales de uso, mantenimiento y calificación de sus equipos.

La Farmacia debe poseer procedimientos operativos estandarizados para el uso de cada uno de sus equipos, para la preparación de todas las preparaciones que habitualmente elabore y para las actividades de limpieza, disposición de residuos, higiene y seguridad.

La Farmacia debe contar con registros individuales de entrenamiento y calificación del personal.

En la Farmacia se deben almacenar los registros de mantenimiento y calificación de equipos, y los registros que permitan verificar el cumplimiento de las actividades de limpieza, disposición de residuos, higiene y seguridad y todo libro oficial que asegure y avale el debido cumplimiento de las regulaciones vigentes.

3.3. Materias primas, envases y materiales de acondicionamiento

Todos los materiales que ingresan a la Farmacia para ser empleados en la preparación, envasado y acondicionamiento de preparaciones oficinales y magistrales, deben contar con una ficha individual de registro que incluya la fecha de ingreso.

Toda materia prima y excipiente que ingresa a la Farmacia debe contar con su correspondiente certificado de análisis del proveedor firmado por su Director Técnico; caso contrario, el Director Técnico de la Farmacia deberá realizar los controles

pertinentes.

La documentación correspondiente a todos los materiales de partida utilizados en la elaboración de un preparado debe ser debidamente archivada.

3.4. Libros oficiales

La farmacia deberá dar cumplimiento a toda normativa vigente y dependiente de su área jurisdiccional.

3.5. Mermas

Considerando que en un proceso de manufactura pueden existir mermas, o que pueden suceder accidentes propios del trabajo, si esto acarrea la pérdida de sustancias controladas, resulta necesario documentarlo en la ficha de preparación y en los libros oficiales.

3.6. Gestión de residuos

La farmacia deberá cumplir con la legislación vigente en la materia. El Director Técnico es responsable de generar e implementar los procedimientos apropiados y necesarios para tal fin y de asegurar y documentar debidamente su cumplimiento.

3.7. Archivo de la documentación

Todos los libros oficiales y documentaciones establecidos en la legislación farmacéutica vigente, se deberán archivar acorde a lo establecido por la Autoridad Sanitaria jurisdiccional competente.

Para la documentación propia de estas buenas prácticas, se deben considerar las siguientes indicaciones:

- los archivos en medios electrónicos no se deben destruir.
- los Certificados de análisis y Fichas de registros de materias primas, deben conservarse hasta tres años posteriores al último vencimiento del preparado realizado con él.
- las Fichas de registros de preparaciones se deben conservar hasta tres años posteriores al vencimiento del preparado.
- otras planillas escritas (procedimientos de limpieza de áreas, mantenimiento de equipos, etc): se deben conservar hasta tres años posteriores a la fecha del último procedimiento registrado.

CAPÍTULO 4

MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

4.1. Materias primas

Sólo pueden ser empleadas materias primas, principios activos y excipientes, de calidad farmacéutica, codificadas en farmacopea o descritas en textos de reconocida jerarquía.

Todas las materias primas, en el momento de su ingreso, deberán ir acompañadas de la

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

documentación que permita garantizar su trazabilidad; tal como rótulo, donde conste como datos mínimos: nombre de la materia prima, origen, contenido, lote/partida del fabricante, vencimiento o reanálisis, número de certificado de análisis, datos del fabricante/distribuidor; comprobante de compra (factura/remito); y certificado de control de calidad, donde conste nombre de la materia prima, número de certificado de análisis, lote del fabricante, fecha de elaboración, fecha de vencimiento/reanálisis, resultado de los ensayos de control de calidad realizados junto con las especificaciones, etc.

Todas las materias primas que ingresan a la Farmacia deben ser puestas en cuarentena, debidamente rotuladas y en una ubicación especial, hasta tanto se haya verificado su identidad con la documentación que respalda su calidad. Queda a criterio de cada autoridad de competencia jurisdiccional, el requerimiento de la realización de los ensayos de control de calidad por parte de la farmacia o todo requisito adicional que considere sea necesario cumplimentar a fin de garantizar la calidad de las materias primas con las que se realiza la elaboración de los preparados oficinales y/o magistrales.

El período de cuarentena finaliza con la aceptación o rechazo de la materia prima.

Una vez aceptadas, las materias primas deberán ser almacenadas bajo condiciones que aseguren su adecuada conservación fisicoquímica y microbiológica (respetando las condiciones establecidas por el proveedor).

Las materias primas rechazadas deben ser almacenadas separadamente, hasta su disposición como residuo o devolución al proveedor.

Toda materia prima que haya superado la fecha de reválida o reanálisis (ver 1040. *Estudios de Estabilidad*) debe ser puesta en cuarentena hasta tanto se determine analíticamente su aptitud y una nueva fecha de reanálisis; en caso de no ser apta debe almacenarse separadamente para su disposición como residuo.

La utilización, en casos debidamente justificados, de una especialidad medicinal como material de partida, quedará a criterio del Director Técnico.

En ningún caso está permitido extender la fecha de vencimiento de ningún material de partida más allá de la fecha de vencimiento otorgada oportunamente por el fabricante.

4.2. Material de acondicionamiento

Los envases a emplear como material de acondicionamiento primario deberán cumplir con lo establecido en Farmacopea Argentina (ver 420. *Envases primarios de plástico* y 430.

Envases de vidrio [NOTA: ver también *Envases* en el apartado *Conservación* en las *Nuevas Consideraciones Generales*. El tipo de envase a emplear dependerá de las propiedades físicas y químicas del preparado farmacéutico, y debe ser tenida en cuenta cualquier posible interacción con el envase que se encuentre descrita en bibliografía de referencia en la materia.

Los envases a emplear deben, siempre que sea posible, asegurar el cierre inviolable del producto.

CAPÍTULO 5

PREPARACIÓN

5.1. Generalidades

Se podrán realizar preparados en la farmacia únicamente cuando en la misma se encuentre presente el farmacéutico responsable.

En el caso que las dosis prescritas excedieran lo recomendado, el prescriptor deberá ratificar la receta.

El farmacéutico puede negarse a realizar una preparación por considerar que en la fórmula recetada hay incompatibilidades químicas o farmacotécnicas, sobredosis o sub-dosis de los principios activos, o cualquier otra irregularidad que pueda resolver dentro de su incumbencia profesional.

Será responsabilidad del profesional Farmacéutico completar la fórmula con los excipientes adecuados, conforme a sus conocimientos y según lo indicado en bibliografía de referencia en la materia.

La dispensación debe ajustarse al tratamiento completo y nunca exceder la cantidad necesaria para un mes de tratamiento, en el caso que el mismo supere este plazo.

5.2. Diseño de la fórmula

La correcta preparación de una fórmula comienza con su diseño, tras la recepción de la receta.

La fórmula debe evaluarse para determinar la factibilidad de su preparación y debe emplearse un diseño galénico que tenga en cuenta el comportamiento fisicoquímico de sus componentes, sus posibles incompatibilidades y las eventuales interacciones con el envase, documentadas en la bibliografía.

Para el ajuste de la fórmula cuantitativa se debe tener en cuenta la expresión correcta de la dosis establecida en la bibliografía de referencia en la materia.

5.3. Preparación

La preparación debe realizarse en el laboratorio habilitado para tal fin, según la preparación a realizar, de acuerdo a lo establecido en el Capítulo 2. *Laboratorios*, del presente documento.

Debe asegurarse previamente que la zona de trabajo se encuentre limpia y libre de cualquier producto, material o documento ajeno a la preparación; debiendo estar asegurada previamente la provisión de todos los elementos y documentación necesarios, así como la limpieza y el adecuado funcionamiento de los equipos a utilizar.

5.4. Producto a granel

No deberá guardarse producto a granel, a menos que razones justificadas impidan su inmediato fraccionamiento en las unidades de dispensación. En este caso será rotulado, documentado y separado, siendo un producto no comercializable.

En ningún caso se permitirá un envase que contenga producto a granel, del cual se vayan extrayendo porciones fraccionables en el momento de expendio.

5.5. Fecha límite de uso

Se asignará una fecha límite de uso a los preparados oficinales, siempre fundamentada en las características físico-químicas y galénicas del producto y, cuando esté disponible, aquella establecida en la bibliografía de referencia.

Cuando la formulación oficial se encuentre compendiada en esta Farmacopea, deberá asignarse la fecha límite de uso establecida en la monografía individual.

Para el caso de otras fórmulas normalizadas, compendiadas en textos de reconocido valor científico o en formularios establecidos por la autoridad jurisdiccional competente, se considerarán las fechas límite de uso establecidas en la respectiva monografía.

En el caso particular de los preparados magistrales la fecha límite de uso no debe exceder nunca al periodo del tratamiento indicado en la receta magistral.

Cuando el producto final se obtenga por simple fraccionamiento, la fecha de vencimiento no deberá ser superior a la del producto de partida, siempre resguardando la adecuada calidad del nuevo envase.

Cuando se utiliza una especialidad medicinal como materia prima, la fecha de vencimiento no puede superar el 25 % del tiempo que le quede hasta su vencimiento o seis meses, el que resulte menor.

En ausencia de monografía compendiada para una formulación oficial, y en ausencia de evidencia de riesgo de degradación o contaminación, se podrán asignar las siguientes fechas límite de uso máximas de acuerdo a las características de los productos.

Para formulaciones sin requerimiento de esterilidad:

- Formulaciones acuosas no preservadas: 14 días en heladera.
- Formulaciones acuosas preservadas: 35 días a temperatura ambiente controlada o en heladera.
- Formulaciones no acuosas: 90 días a temperatura ambiente controlada o en heladera.
- Formulaciones sólidas: 180 días a temperatura ambiente controlada o en heladera.

Para formulaciones estériles la fecha límite de uso deberá considerar aquellos factores que afectan al logro y mantenimiento de la esterilidad, que incluye (aunque no limitado a estos), los siguientes:

- Ambiente en el que fue preparado.
- Procesamiento aséptico o esterilización final.
- Componentes de partida (estériles o no estériles).
- Documentación de cumplimiento de esterilidad.
- Condiciones de almacenamiento (envase y temperatura).

Este tipo de formulaciones deberán administrarse inmediatamente luego de preparadas. Cualquier extensión de la fecha límite de uso deberá estar sustentada en la cuidadosa interpretación de las fuentes de información apropiadas para las mismas formulaciones u otras formulaciones similares, y el criterio y experiencia profesional.

5.6. Rotulado

Todos los preparados oficinales deben estar debidamente rotulados (ver *Consideraciones Generales*) para asegurar su correcta identificación, haciendo constar en el rótulo la composición cuali-cuantitativa de sus principios activos, la composición cualitativa de sus excipientes, su forma farmacéutica y su vía de administración, posología y condiciones de conservación, fecha de preparación y vencimiento, y nombre de la Farmacia donde se preparó y de su Director Técnico.

En el caso particular de preparaciones magistrales, además deberá constar en el rótulo su número de registro en el libro recetario, como así datos del paciente y del prescriptor.

CAPÍTULO 6

CONTROL DE CALIDAD

El Director Técnico deberá realizar todas las acciones tendientes a asegurar la calidad del producto. En este sentido, se complementarán los requerimientos de calidad establecidos para los materiales de partida y de

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

acondicionamiento, establecidos en el *Capítulo 4*, con la realización del control de calidad del Preparado oficial terminado.

A continuación, se mencionan las exigencias mínimas para las diferentes formas farmacéuticas. No obstante, deberá tenerse en cuenta que para aquellas preparaciones codificadas en farmacopea, deberá cumplimentarse con la totalidad de los ensayos descritos en la monografía individual, ya sea realizando los ensayos en la propia farmacia o, en caso de que la Autoridad Sanitaria competente jurisdiccional así lo permita, tercerizando aquellos ensayos que no pudieran ser realizados, a un laboratorio habilitado para tal fin.

Cuando preparados no inyectables tengan requisito de esterilidad, deben cumplir con 370. *Ensayos de esterilidad* o demostrar la validación del proceso de esterilización, según corresponda.

6.1. Cápsulas y Comprimidos

- Aspecto.
- Control de peso: pesar individualmente 10 unidades elegidas al azar (o todas las preparadas si el número es inferior a 10.). Cada unidad controlada deberá tener un peso entre 90 y 110 % del peso teórico.
- Ensayo de desintegración (ver 310. *Ensayo de Disgregación*).

6.2. Polvos

- Aspecto
- Control de peso: adaptar los lineamientos generales descritos en Farmacopea Argentina para estos preparados, acorde a la cantidad de unidades disponibles.
- Reconstitución: en los casos que corresponda, deberá confirmarse su adecuada reconstitución.

6.3. Inyectables

- Aspecto y ausencia de partículas por observación visual. En todas las unidades, contra una superficie iluminada, contra fondo blanco y negro. Se deben descartar todas las unidades en las que se observe alguna partícula.
- pH (ver 250. *Determinación del pH*). Para los inyectables acuosos, se tomará en forma directa; mientras que para los no acuosos se recomienda su realización en una dispersión al 10 % en agua.
- Control de cierre de las ampollas.
- Control de contenido. Siguiendo los lineamientos generales descritos en Farmacopea Argentina para estos

preparados.

- Control de esterilidad (ver 370. *Ensayos de esterilidad*). Para inyectables obtenidos por llenado aséptico, se realizará por el método apropiado descrito en Farmacopea Argentina.
- Validación del proceso de esterilización. Para inyectables obtenidos por esterilización final, se realizará por el método apropiado descrito en Farmacopea Argentina.
- Control de endotoxinas bacterianas (ver 330. *Ensayo de Endotoxinas bacterianas*). Se deberá realizar para aquellos preparados que, por la naturaleza de sus componentes, por el volumen de administración, o por las particularidades del tratamiento, así lo justifiquen. Se deberá realizar por el método apropiado descrito en Farmacopea Argentina.

6.4. Cremas, geles, ungüentos y pastas

- Aspecto. Extender una capa fina sobre una superficie negra, comprimir con una placa de vidrio y examinar visualmente y/o con una lupa.
- Control de contenido. Siguiendo los lineamientos generales descritos en Farmacopea Argentina para estos preparados. No deberá contener menos de la cantidad indicada en el rótulo.
- pH (ver 250. *Determinación del pH*). Realizar sobre una dispersión al 10 % en agua.

6.5. Supositorios y óvulos

- Aspecto y homogeneidad por examen visual.
- Control de peso. Pesar individualmente 10 supositorios/óvulos elegidos al azar (o todos los preparados si el número es inferior a 10). Cada unidad controlada deberá tener un peso entre 90 y 110 % del peso teórico.
- Tiempo de fusión o Tiempo de Disgregación (ver 400. *Ensayos farmacotécnicos para supositorios*).

6.6. Soluciones, suspensiones y emulsiones (orales y tópicas)

- Aspecto. Deberá observarse ausencia de partículas extrañas, color, limpidez, etc.
- Control de contenido. Siguiendo los lineamientos generales descritos en Farmacopea Argentina para estos preparados.
- Hermeticidad del cierre.
- pH (ver 250. *Determinación del pH*). Para preparados acuosos, se tomará en

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

forma directa; mientras que para los no acuosos se recomienda su realización en una dispersión al 10 % en agua.

CAPÍTULO 7

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Todos los procesos relacionados con la elaboración de un preparado en la oficina de farmacia, ya sea comunitaria u hospitalaria, deben conducir a obtener un producto con la calidad, seguridad y eficacia necesarias para el uso por parte del paciente.

En líneas generales se contemplan los siguientes aspectos fundamentales:

- Infraestructura y recursos: establecidos en los dos primeros capítulos de este documento.
- Documentación: según criterios indicados en el *Capítulo 3* de la presente guía.
- Calidad de los materiales de partida y de acondicionamiento: según se indica en el *Capítulo 4*.
- Proceso de elaboración propiamente dicho: según lo establecido en el *Capítulo 5*.
- Control de calidad del Producto terminado: se deberá cumplir con los requerimientos mínimos establecidos en *Capítulo 6*, así como con todo requisito adicional que considere la Autoridad Sanitaria jurisdiccional competente o se encuentra compendiada en farmacopea o en bibliografía de referencia en la materia.
- Fuentes de información: la farmacia debe tener disponible la última edición/actualización vigente de la Farmacopea Argentina, así como tener acceso además a otros códigos y textos actualizados de reconocida jerarquía, que provean una razonable cobertura de información específica. Deberá disponer de los medios apropiados para acceder a bases de datos y centros de información sobre medicamentos que provean información farmacéutica y farmacoterapéutica actualizada y pertinente que contribuyan a garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos.

1028. CALIDAD POR DISEÑO APLICADO AL DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

A diferencia del enfoque tradicional de mejora de la calidad, centrado en resolver problemas recurrentes durante la fabricación de los productos farmacéuticos, la estrategia de *Calidad por Diseño* (del inglés, *Quality by Design*, QbD) se rige por el principio de que la calidad se integra desde la etapa de desarrollo del producto y su proceso. De este modo, se reduce la variabilidad o los defectos del producto final fortaleciendo su calidad.

En este enfoque sistemático, se definen los objetivos de calidad y el perfil del producto, y se desarrollan productos con características que alcanzan estos objetivos y se ajustan a las necesidades de los pacientes. Posteriormente, se diseñan los procesos capaces de generar dichos productos, utilizando materiales con atributos críticos de calidad definidos, y se establecen los controles que permiten que la manufactura se realice de manera consistente. Además, se gestiona la mejora continua de la calidad durante la vida útil del producto. La secuencia de pasos para la implementación de QbD, se describe con mayor detalle en las siguientes secciones.

GLOSARIO

Aspectos críticos de los materiales (del inglés, *Critical Material Attribute*, CMA): son las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se deben encontrar dentro de un límite, rango o distribución para garantizar la calidad de un dado material de la formulación o requerido para el procesamiento.

Atributos críticos de calidad (del inglés, *Critical Quality Attribute*, CQA): son propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se deben encontrar dentro especificaciones (límite, rango o distribución) para garantizar la calidad del producto farmacéutico.

Diseño Estadístico de Experimentos (del inglés, *Design of Experiments*, DoE): es un método estadístico aplicado que se ocupa de la planificación, realización, análisis e interpretación de pruebas controladas para evaluar la significancia de los factores de estudio en un parámetro o grupo de parámetros. Es una poderosa herramienta de recopilación y análisis de datos que se puede utilizar en una variedad de situaciones experimentales.

Espacio de diseño (del inglés, *Design Space*): es una combinación multidimensional e interactiva de las variables

de entrada y los parámetros de proceso que demuestran proveer un adecuado nivel de calidad, es decir, la variación que se permite para las variables de entrada garantizando el cumplimiento de las especificaciones establecidas para las variables de salida.

Parámetros críticos del proceso de producción (del inglés, *Critical Process Parameter*, CPP): son parámetros del proceso cuya variabilidad debe ser monitoreada o controlada para garantizar que el proceso conduzca a un producto con la calidad deseada.

Perfil de calidad del producto objetivo (del inglés, *Quality Target Product Profile*): es un resumen prospectivo de los atributos cuantitativos que se deben alcanzar para garantizar la calidad, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia del medicamento.

Tecnología analítica de procesos (del inglés, *Process Analytical Technology*, PAT): un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de mediciones durante el procesamiento, es decir a tiempo real, de atributos críticos de calidad de los materiales (materias primas y productos intermedios) y de los procesos, con el objetivo de garantizar la calidad del producto final.

1. Identificación de los objetivos

En el marco del QbD, el objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad, así como también su proceso de fabricación, para lograr su desempeño deseado. El conocimiento es el soporte en la toma de decisiones, para que la elección de la forma farmacéutica y su composición, cumplan con el objetivo previsto.

El primer paso en la implementación del QbD es identificar los objetivos del desarrollo, que surgen de las necesidades explícitas del paciente. Para ello, se establece el Perfil del Producto Objetivo (del inglés *Target Product Profile*), en donde, además de las necesidades del paciente, se contemplan los requerimientos regulatorios que debe cumplir el producto y las consideraciones operativas de diseño. A partir de la identificación de los objetivos específicos, todas las etapas subsecuentes deben tener un sentido congruente, logrando así un concepto de calidad que va más allá de la «aptitud para el uso».

Los objetivos de QbD farmacéutico pueden incluir los siguientes aspectos:

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

- Lograr especificaciones significativas de calidad del producto que se basan en el desempeño clínico;
- Aumentar la capacidad del proceso y reducir la variabilidad y los defectos del producto al mejorar el diseño, la comprensión y el control del producto y el proceso;
- Incrementar el desarrollo de productos y la eficiencia de fabricación;
- Mejorar el análisis de la causa raíz y la gestión del cambio posterior a la aprobación.

Bajo QbD, estos objetivos a menudo se alcanzan vinculando la calidad del producto con el desempeño clínico deseado y, luego diseñando una formulación consistente y un proceso de fabricación que aseguren la calidad deseada del producto.

2. Definición del perfil de calidad del producto

El Perfil de Calidad de Producto Objetivo (del inglés, *Quality Target Product Profile*) es un resumen prospectivo de los atributos cuantitativos que se deben alcanzar para garantizar la calidad del medicamento. Describe los criterios de diseño para el producto y, por lo tanto, debe formar la base para el desarrollo de los atributos críticos de calidad, los parámetros críticos del proceso y la estrategia de control (conceptos que se desarrollarán en las secciones que siguen).

Las consideraciones de calidad para el perfil de producto objetivo podrían incluir:

- Propósito terapéutico, vía de administración, forma farmacéutica, sistema de liberación;
- Dosis;
- Tipo y sistema de cierre del envase;
- El desempeño farmacocinético y biodisponibilidad apropiados para la forma farmacéutica que se está desarrollando (por ejemplo, disolución, desempeño aerodinámico);
- Criterios de calidad del principio activo apropiados para la comercialización del producto (por ejemplo, identidad, pureza, potencia, esterilidad, estabilidad y liberación);
- Estabilidad del medicamento.

3. Identificación de los atributos críticos de calidad

Los medicamentos presentan atributos de calidad que pueden clasificarse en críticos y no críticos. Los atributos críticos de calidad (del inglés, *Critical Quality Attribute*, CQA) se definen como aquellas propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben encontrarse dentro especificaciones

(límite, rango o distribución) que garantizan la calidad del producto farmacéutico. A modo de ejemplo, se pueden mencionar atributos de calidad tales como la identidad, el contenido de principio activo, la uniformidad de contenido, la presencia de productos de degradación o solventes residuales, la liberación o disolución del medicamento, el contenido de humedad, los límites microbianos y atributos físicos, tales como forma, tamaño, características organolépticas, entre otros.

El criterio para determinar si un atributo es crítico se basa principalmente en su impacto en la salud del paciente, en términos de seguridad y eficacia, si el producto se encuentra fuera del rango considerado aceptable para ese atributo en particular. Para identificarlos se deben considerar, además, las interdependencias que puedan existir entre los CQA. En cuanto a su documentación, se recomienda especificar la base sobre la cual se los clasifica como críticos, por ejemplo, el conocimiento previo, los principios científicos o la experimentación.

4. Identificación de los aspectos críticos de los materiales y los procesos

Los CQA son afectados, tanto por los materiales, como por los procesos involucrados en su obtención. Por ello, surge la necesidad de identificar los aspectos críticos de los materiales (del inglés, *Critical Material Attribute*, CMA) y los parámetros críticos del proceso de producción (del inglés, *Critical Process Parameter*, CPP).

Los CMA son las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se deben encontrar dentro de un límite, rango o distribución, para garantizar la calidad deseada del material. Esto aplica a un principio activo, un excipiente o un material utilizado en el procesamiento.

Del universo de propiedades de los materiales, se seleccionan los aspectos críticos mediante un análisis de riesgo, que se sustenta en el conocimiento científico y la experiencia previa de su uso. Un atributo se considera crítico, cuando un cambio puede tener un impacto significativo en la calidad del material de salida o producto.

Para entender cómo los CMA influyen en los CQA del producto, se utiliza, en general, la siguiente secuencia:

- Identificar todos los posibles atributos conocidos del material de entrada que podrían afectar el desempeño del producto;
- Utilizar la evaluación de riesgos y el conocimiento científico para identificar atributos de alto riesgo potencial;

- Establecer niveles o rangos de los atributos de alto riesgo potencial;
- Diseñar, realizar y analizar experimentos utilizando un diseño estadístico de experimentos, cuando sea apropiado;
- Desarrollar una estrategia de control. Para los CMA se deben definir los rangos aceptables y para los atributos de material no críticos, el rango aceptable es el rango investigado. Cabe destacar que cuando hay más de un excipiente involucrado, estos rangos aceptables definidos, pueden conformar el espacio de diseño de la formulación.

Por otra parte, los parámetros del proceso son tanto parámetros operativos de entrada (por ejemplo, velocidad y caudal), como variables de estado del proceso o de una operación unitaria (por ejemplo, temperatura y presión). Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un CQA debe ser monitoreado o controlado para garantizar que el proceso conduzca a un material de salida o producto con la calidad deseada.

Los efectos de las variaciones en los parámetros del proceso y los atributos del material se investigan en estudios de robustez del proceso. El análisis de estos experimentos identifica CPP que podrían afectar la calidad del producto farmacéutico y se establecen sus límites. Para identificar los CPP, se realiza una evaluación de riesgos y experimentación para establecer: a) las relaciones entre los CPP potenciales y los CQA; y b) la interdependencia entre los diferentes CPP. Se debería documentar las bases sobre las cuales se han identificado los CPP (conocimiento previo, conocimiento científico, diseño de experimento), la estrategia de control y el riesgo residual.

Para comprender el proceso, se utiliza, en general, la siguiente secuencia:

- Identificar todos los posibles parámetros conocidos del proceso que podrían afectar su desempeño;
- Utilizar la evaluación de riesgos y el conocimiento científico para identificar parámetros de alto riesgo potencial;
- Establecer niveles o rangos de estos parámetros de alto riesgo potencial;
- Diseñar, realizar y analizar experimentos, utilizando el diseño estadístico de experimentos cuando sea apropiado y, cuando sea posible, relacionar los CMA y los CPP a los CQA;
- Desarrollar una estrategia de control. Para parámetros críticos, se definirán

rangos aceptables y para los parámetros no críticos, el rango aceptable será el rango investigado. Cuando más de un parámetro de proceso o atributo de material está involucrado, estos rangos aceptables definidos pueden denominarse espacio de diseño del proceso.

El diseño de metodologías que estudien simultáneamente los materiales y los procesos, presenta como ventaja la detección de interacciones.

Los mencionados conceptos de evaluación de riesgos, espacio de diseño y estrategia de control se ampliarán en las secciones subsiguientes.

5. Realización de la evaluación de riesgo

Comúnmente se entiende por riesgo a la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. La gestión de riesgos de calidad es integral a todo sistema de calidad farmacéutico efectivo. Provee un enfoque proactivo bajo un razonamiento científico con el fin de identificar, evaluar y controlar los riesgos que puedan afectar potencialmente la calidad del producto.

Esta gestión de diseño, organización y documentación se diseña y se implementa de acuerdo al objetivo a cumplir y considerando la etapa del ciclo de vida en que se encuentra el producto.

Las etapas de la gestión de riesgos se desarrollan en un proceso iterativo, que incluye la identificación, el análisis, la evaluación, el control, la revisión y el monitoreo de los riesgos.

Por tanto, la evaluación de riesgos en el desarrollo de un medicamento es un proceso sistemático y científico que se aplica en la gestión de riesgos de calidad que puede ayudar a identificar qué atributos de los materiales y qué parámetros de proceso tienen un efecto potencial en los CQA.

La gestión de riesgos de calidad se puede utilizar en diferentes etapas durante el desarrollo del proceso e implementación de la fabricación del medicamento. Las evaluaciones utilizadas sirven para guiar y justificar las decisiones de desarrollo (por ejemplo, evaluación de riesgos y vinculación de relaciones funcionales entre los atributos de los materiales y los parámetros de proceso).

La evaluación de riesgos generalmente se realiza al principio del proceso de desarrollo farmacéutico y se revisa a medida que hay más información disponible y se obtiene un mayor conocimiento.

Las herramientas de evaluación de riesgos se pueden utilizar para identificar y clasificar los

parámetros (por ejemplo, proceso, equipo, materiales de entrada) con el potencial de tener un impacto en la calidad del producto, con base en el conocimiento previo y los datos experimentales iniciales. A continuación, a modo de ejemplo, se mencionan algunas de estas herramientas:

- Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control);
- Análisis modal de fallos y efectos;
- Análisis modal de fallas, efectos y su criticidad;
- Análisis por árbol de fallas;
- Análisis de riesgos y puntos críticos de control;
- Análisis de peligros de operatividad;
- Análisis preliminar de riesgos;
- Clasificación y filtración de los riesgos;
- Herramientas estadísticas de apoyo.

La lista inicial de parámetros potenciales puede ser bastante extensa, pero se puede modificar y priorizar mediante distintos estudios (por ejemplo, mediante una combinación de diseño de experimentos o modelos mecanicistas). Esta lista se puede refinar, aún más, a través del diseño de experimentos para determinar la importancia de las variables y sus potenciales interacciones. Una vez que se identifican los parámetros significativos, se pueden enfocar los recursos para estudiarlos en profundidad (por ejemplo, mediante una combinación de diseño de experimentos, modelos matemáticos o estudios que conducen a una comprensión mecanicista) y lograr un mayor nivel de comprensión del proceso.

La evaluación de riesgos en el marco del QbD sirve para:

- Profundizar en el conocimiento de la influencia de los atributos del material (por ejemplo, tamaño de partículas, distribución de tamaños, contenido de humedad, propiedades de flujo), las opciones de procesamiento y los parámetros de proceso en los CQA del producto y en su desempeño;
- Evaluar los atributos críticos de los materiales de partida, tanto las materias primas como los materiales de acondicionamiento;
- Establecer especificaciones apropiadas, identificar CPP y establecer controles de fabricación (por ejemplo, utilizando información de estudios de desarrollo farmacéutico con respecto a la importancia de los atributos de calidad y la capacidad de controlarlos durante el procesamiento);

- Disminuir la variabilidad de los atributos de calidad;
- Reducir defectos de producto y de materiales;
- Reducir defectos de fabricación;
- Evaluar la necesidad de estudios adicionales (por ejemplo, bioequivalencia, estabilidad) relacionados con cambios de escala y transferencia tecnológica;
- Usar el concepto de espacio de diseño, término que se definirá en la sección 6;
- Gestionar y evaluar el impacto de los cambios, inherente al proceso de desarrollo, de acuerdo a políticas de control de cambio establecidas.

6. Definición del espacio de diseño

El espacio de diseño (del inglés, *DesignSpace*) es una combinación multidimensional e interactiva de las variables de entrada y los parámetros de proceso que demuestran proveer un adecuado nivel de calidad. Es decir, es el rango de la variación que se permite para las variables de entrada (por ejemplo, los atributos de los materiales o las condiciones de operación) que garantiza el cumplimiento de las especificaciones establecidas para las variables de salida (por ejemplo, una característica de calidad del producto).

En este contexto, el espacio de diseño es identificado como la región robusta dentro del espacio de conocimiento que permite la correcta manufactura del producto dentro de una región del espacio operacional, comprendido como todos los valores posibles de la variable de entrada en una operación. Como se mencionó previamente, para ello es necesario seleccionar aquellos parámetros del proceso y atributos de los materiales que afectan a los CQA del producto. Además, es fundamental demostrar que los parámetros no considerados, son parámetros no críticos y no interactúan significativamente con los CQA. Estos parámetros se deben reducir a un mínimo, y de esta manera, cuando se demuestra que una variable es «no-interactuante», se pueden establecer especificaciones sin rangos, las que, en conjunto con el espacio de diseño, constituyen la estrategia de mejora continua en el ciclo de manufactura.

Un espacio de diseño se puede describir en términos de rangos de aceptación de los atributos calidad de materiales de partida y parámetros de proceso, o mediante relaciones matemáticas más complejas. Sin embargo, no es esencial determinar el límite de aceptación o demostrar condiciones de no-cumplimiento. Los factores de escala también se pueden incluir si el espacio de diseño está destinado a abarcar

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

múltiples escalas operativas. El análisis de datos históricos también puede contribuir al establecimiento de un espacio de diseño.

Se pueden establecer espacios de diseño independientes para una o más operaciones unitarias, o establecer un espacio de diseño único que abarque múltiples operaciones. Si bien un espacio de diseño separado para cada operación unitaria a menudo es más sencillo de desarrollar, uno que abarca todo el proceso puede proporcionar una mayor flexibilidad operativa.

Una forma de evaluar la relevancia de los parámetros de proceso y establecer correlaciones entre las variables para generar el espacio de diseño consiste en la aplicación de una estrategia basada en el diseño estadístico de experimentos (del inglés, *Design of Experiments*, DoE). Esta estrategia permite evaluar los efectos de diferentes parámetros del proceso y de los atributos del material sobre los CQA del producto. Existen diferentes modelos de DoE, tales como Box-Behnken (superficie de respuesta), Plackett-Burman y Taguchi, cuya correcta selección es importante para el éxito del experimento y requiere considerar el número de variables e interacciones a estudiar, la complejidad del diseño experimental, la validez estadística y la efectividad del modelo, la facilidad de interpretación e implementación de la información generada dada su complejidad, la naturaleza del problema y las restricciones de recursos. No obstante, independientemente del modelo empleado, es fundamental que el DoE se base en una revisión sistemática de la literatura técnica especializada y en el conocimiento previamente generado. El modelo matemático que explica la correlación variable-respuesta con un adecuado nivel de significancia estadística es el que da el DoE, y puede representarse mediante gráficos de superficie o de contorno, o ecuaciones matemáticas.

La robustez que aporta esta herramienta asegura que el medicamento mantiene los atributos de calidad establecidos en el perfil de calidad de producto objetivo, por lo tanto, el ajuste de una formulación dentro del espacio de diseño no se considera un cambio.

7. Diseño e implementación de una estrategia de control

El conocimiento del proceso y del producto generado durante el desarrollo y después, mediante el monitoreo, es la base para establecer la estrategia de control.

Una estrategia de control es un conjunto planificado de controles, que se derivan del conocimiento y comprensión del producto y de su proceso de fabricación, con el fin de asegurar que estos cumplen con los requisitos de calidad

previamente definidos. Cada proceso de fabricación tiene una estrategia de control asociada. El enfoque de la estrategia puede ser el “tradicional” o un enfoque “mejorado” o una combinación de ambos.

Una estrategia de control puede incluir, entre otros, los siguientes elementos:

- Controles sobre los atributos de los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados;
- Controles implícitos del diseño del proceso de fabricación (por ejemplo, secuencia de pasos del proceso u orden de adición de componentes);
- Controles en proceso (incluyendo los ensayos de control de proceso y los parámetros de proceso);
- Controles del producto (por ejemplo, ensayo de disolución, uniformidad de contenido, valoración, etc.).

7.1 Enfoques para desarrollar una estrategia de control

El enfoque “tradicional” corresponde a la estrategia de establecer puntos y rangos de operación basados en los datos observados y se orienta a asegurar una consistencia en la producción. El énfasis está en evaluar los atributos de calidad del producto (por ejemplo, el análisis del producto terminado). El enfoque “tradicional” tiene una flexibilidad más limitada en su capacidad de análisis. La profundidad de la evaluación está limitada a lo especificado en los rangos de operación y en los atributos de calidad, y, por tanto, en la capacidad de discernimiento de dichas especificaciones en cuanto a la variabilidad de los factores que puedan potencialmente impactar en la calidad, como, por ejemplo, los asociados a la variabilidad de los materiales de partida.

El enfoque “mejorado” genera una mejor comprensión del producto que el tradicional, dado que las fuentes de variabilidad pueden ser identificadas de una manera más sistemática. Esto permite el desarrollo de especificaciones de parámetros y atributos, así como de procedimientos de control más significativos y eficientes. La estrategia de control puede evolucionar a través de varias iteraciones, a lo largo del ciclo de vida del producto, a medida que se incrementa el nivel de comprensión del proceso. Una estrategia de control basada en el enfoque mejorado, puede proporcionar más flexibilidad en los rangos operativos del proceso.

7.2 Consideraciones al desarrollar una estrategia de control

Una estrategia de control debe garantizar que cada uno de los CQA esté dentro del rango,

límite o distribución apropiados para asegurar la calidad del medicamento.

Las especificaciones del producto son una parte de una estrategia de control total y no todos los CQA deben ser necesariamente incluidos en la especificación del producto terminado. Algunos pueden ser confirmados en el testeado del producto terminado o pueden ser confirmados a través de controles previos a la finalización de la fabricación, por ejemplo, mediante controles de proceso o la aplicación de Tecnología Analítica de Procesos (del inglés, *Process Analytical Technology*, PAT).

La aplicación de PAT es una estrategia de enfoque mejorado, que puede ser predictiva en cuanto a la calidad del producto y se basa en la medición de parámetros de proceso o de atributos del material en tiempo real.

Independientemente de si se adopta un enfoque tradicional o mejorado, el uso de controles de proceso debe basarse en una evaluación y comprensión de las fuentes de variabilidad de cada CQA. Además, aparte de los inherentes al producto y al proceso, se deben tener en cuenta otros factores que podrían afectar la calidad, por ejemplo, las condiciones ambientales.

Al desarrollar una estrategia de control, puede considerarse la implementación de controles para un CQA específico en puntos únicos o múltiples en el proceso, dependiendo del riesgo asociado con el atributo y la capacidad de los controles individuales para detectar un potencial problema. Es necesario conocer las limitaciones inherentes de la especificación del rango o atributo, así como del método de testeado en su capacidad de detectar niveles bajos y niveles altos de riesgo, y su variabilidad.

La calidad de cada material de partida utilizado en el proceso de fabricación debe ser apropiada para su uso previsto. Se debe tener en cuenta que, según el proceso, aquellos materiales que se incorporan cerca del final de la operación, tienen mayor potencial de introducir contaminación en el medicamento u otro tipo de deficiencia de calidad. Esto último, es determinante para establecer los requisitos a cumplir por el material, dependiendo de la etapa en la que se incorpora, por ejemplo, antes o después de la filtración esterilizante de una solución.

La estrategia de control debe estar descrita de modo claro, algunas alternativas serían mediante un resumen en forma de tabla o de diagrama, de modo tal que permitan visualizar cómo los elementos de la estrategia trabajan juntos para asegurar la calidad. La definición de los elementos individuales de la estrategia de control debería incluir la descripción del

proceso de fabricación y los controles del proceso; el control de materiales (de partida y de acondicionamiento); los controles de pasos críticos e intermedios; el sistema de cierre de envases, entre otros. También se debería incluir una breve descripción de los cambios relevantes en la estrategia de control durante la evolución del proceso a lo largo de su ciclo de vida.

A lo largo del ciclo de vida del producto, se presentan oportunidades para evaluar enfoques innovadores para mejorar la calidad del producto.

El proceso se puede monitorizar para garantizar que sigue funcionando como se espera en cuanto a los atributos de calidad del producto de acuerdo con lo previsto por el espacio de diseño. Este monitoreo podría incluir el análisis de tendencias del proceso de fabricación, que agrega experiencia adicional a partir de la producción de rutina. Para ciertos espacios de diseño, generados a partir de modelos matemáticos, su revisión periódica podría ser útil para garantizar la validez del modelo en el tiempo.

El mantenimiento del modelo es un ejemplo de actividad que se gestiona a través del propio sistema de calidad. Por ejemplo, se podría desear la expansión, reducción o redefinición del espacio de diseño, a fin de ganar conocimiento adicional del proceso.

Además, se debe verificar periódicamente la necesidad de revisiones de la estrategia de control por cambios regulatorios que impacten en requisitos, así como otros factores, por ejemplo, variaciones de los proveedores de materiales, estado del equipamiento, entre otros.

8. Gestión del ciclo de vida del producto y la mejora continua

Un Sistema de Calidad Farmacéutica (del inglés, *Pharmaceutical Quality System*) para que sea efectivo debe brindar lineamientos para la selección de los requisitos necesarios en toda la cadena de suministro y el ciclo de vida del producto. En esta sección, se pretende respaldar el uso de las herramientas descritas y orientarlas para la adecuada gestión del cambio, habilitada y facilitada por la gestión del conocimiento y por una periódica revisión del sistema de gestión.

Además, esta sección tiene el objetivo de proporcionar un marco para facilitar la gestión de los cambios de una manera predecible y eficiente durante todo el ciclo de vida de un producto. La innovación y la mejora continua fortalecen la garantía de calidad y el suministro confiable de productos, incluida la planificación proactiva de ajustes en su cadena de suministro, para mejorar, entender y tener más confianza en el Sistema de Calidad Farmacéutica para la gestión de cambios de fórmula, manufactura o

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

controles (del inglés *Chemistry, Manufacturing and Controls*, CMC) posteriores a la aprobación de un producto.

Se recomienda adoptar enfoques prospectivos para la mejora continua e innovación, así como el aprovechamiento de oportunidades para mejorar la estrategia de control de los productos y procedimientos analíticos, la aplicación de la gestión de cambio y los protocolos de comparabilidad. También se apoya la implementación de tecnologías innovadoras, como la PAT y la fabricación continua.

Los conocimientos del producto y de los procesos contribuyen a una mejor comprensión de cuáles cambios requieren ser informados a la autoridad reguladora y la categorización de dichos cambios. El objetivo es incentivar la mejora continua a través de una mayor flexibilidad de las aprobaciones de esas modificaciones.

8.1. Condiciones Establecidas para la fabricación y el control

Las actividades de desarrollo farmacéutico generan como resultado la estrategia de control considerada apropiada, cuyos elementos se definen luego como las condiciones establecidas (del inglés, *Established Conditions*). El concepto de Condiciones Establecidas proporciona una comprensión clara entre el titular del certificado y las autoridades regulatorias respecto de los elementos necesarios para asegurar la calidad del producto, y que involucren una comunicación regulatoria cuando exista un cambio en esas condiciones.

Se establece un enfoque armonizado para definir qué elementos de un registro se consideran necesarios para garantizar la calidad del producto y, por lo tanto, requeriría una presentación reglamentaria si se modifica después de la aprobación o no, según su riesgo.

Se deben identificar claramente los elementos de los controles de proceso que se consideran como Condiciones Establecidas y aquellos que se consideran sólo información de apoyo.

8.1.1. Identificación de las Condiciones Establecidas para los procesos de fabricación

Una estrategia de control está diseñada para asegurar que un producto de la calidad requerida sea producido consistentemente. Es un conjunto planificado de controles, derivado de la comprensión actual del producto y del proceso, asegurando la consistencia y la calidad del producto.

Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el medicamento: materiales y componentes de sustancias y medicamentos, instalaciones y equipos en funcionamiento, condiciones, controles en proceso, especificaciones del producto terminado y los asociados, métodos y frecuencia de monitoreo y control.

Estas condiciones establecidas se relacionan al riesgo para el paciente ante algún cambio y serán un insumo de la gestión prospectiva del ciclo de vida del producto (del inglés *Product Lifecycle Management*, PLCM).

1033. CUIDADOS PALIATIVOS (correcciones)

GEL PARA MUCOSITIS (TÓPICO)

Vitamina A, Palmitato de (1.000.000 UI/mL).....	0,125 mL
Nistatina (5.000 UI/mg).....	0,50 g
Vitamina E.....	1,0 g
Lidocaína, Clorhidrato de	2,0 g
Hidrocortisona.Acetato.....	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 el acetato de 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.

1040. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD_{ICH}

1. Objetivo y Alcance

Esta guía brinda los lineamientos para realizar los estudios de estabilidad tanto de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos que deben presentarse en las solicitudes de registro y modificaciones post registro.

Teniendo en cuenta las cuatro zonas climáticas según la temperatura cinética media, esta guía aborda la zona climática II, para Argentina.

El propósito de los análisis de estabilidad es proporcionar evidencia sobre cómo la calidad de un ingrediente farmacéutico activo o medicamento varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales como la temperatura, la humedad y la luz, y para establecer un período de reanálisis para el Ingrediente Farmacéutico activo (IFA) o una vida útil para el medicamento y condiciones de almacenamiento recomendadas.

El estudio de estabilidad también incluye el estudio de factores relacionados con el producto terminado que influyen en su calidad, por ejemplo, la interacción del IFA con excipientes, interacción entre IFAs, envases primarios y secundarios.

Los resultados de estos estudios formarán parte integral de la información proporcionada a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y deberá cumplir con los principios de integridad de datos, debiendo ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales y exactos.

La información deberá adjuntarse en los trámites de acuerdo a los lineamientos de ICH del Documento Técnico Común (CTD), si los sistemas así lo requieren.

ÍNDICE

Parte A - Estudios de Estabilidad para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs)

1. Generalidades
2. Pruebas de Estrés
3. Selección de Lotes
4. Envase
5. Especificación
6. Frecuencia de Análisis
7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad
8. Compromiso de Estabilidad
9. Evaluación
10. Condiciones de Conservación y Rotulado

11. Estudios de Estabilidad en Curso (on-going)

Parte B - Estudios de Estabilidad para Medicamentos

1. Generalidades
2. Fotoestabilidad
3. Selección de Lotes
4. Envase
5. Especificación
6. Frecuencia de Análisis
7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad
8. Compromiso de Estabilidad
9. Evaluación
10. Condiciones de Conservación y Rotulado
11. Estabilidad en uso
12. Estabilidad de productos semi-elaborados y productos elaborados a granel
13. Estudio de Estabilidad en Curso (on-going)
14. Estudios de Estabilidad para Modificaciones al Registro.

Anexo I - Estudios de Fotoestabilidad

Anexo II - Diseños de estudios de estabilidad para casos extremos (Bracketing) y matrices (Matrixing)

Anexo III - Evaluación de datos de estudios de estabilidad

PARTE A

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFAs)

1. Generalidades

La información sobre la estabilidad del IFA es una parte integral del enfoque sistemático para la evaluación de la estabilidad. En el caso IFA de gases medicinales estables como aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno, el aporte de datos bibliográficos es suficiente para avalar la estabilidad propuesta.

2. Pruebas de Estrés

Las pruebas de estrés del IFA pueden ayudar a identificar los posibles productos de degradación, lo que a su vez puede ayudar a establecer las vías de degradación y la estabilidad intrínseca de la

molécula y validar el poder indicativo de estabilidad de los procedimientos analíticos utilizados. La naturaleza del análisis dependerá de cada IFA individual y del tipo de medicamento involucrado.

Estos análisis pueden llevarse a cabo en un solo lote del principio activo. Debe incluir el efecto de las temperaturas (en incrementos de 10 °C (p. ej., 50 °C, 60 °C, etc.) por encima de las de los análisis acelerados), la humedad (p. ej., 75 % de HR o más) cuando corresponda, la oxidación y fotólisis sobre el IFA. Los análisis también deben evaluar la susceptibilidad del IFA a la hidrólisis en un amplio rango de valores de pH cuando está en solución o suspensión.

Los análisis de fotoestabilidad deben ser una parte integral de las pruebas de estrés. Las condiciones estándar para los análisis de fotoestabilidad se describen en el Anexo I.

El análisis de las pruebas de estrés es útil para establecer vías de degradación y desarrollar y validar procedimientos analíticos adecuados. Sin embargo, puede que no sea necesario examinar específicamente determinados productos de degradación si se ha demostrado que no se forman en condiciones de almacenamiento aceleradas a largo plazo.

3. Selección de Lotes

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos 3 lotes primarios del IFA fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en la manufactura de los lotes de producción. La calidad general de los lotes del IFA sometidos a estudios de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material que se fabricará a escala de producción.

4. Envase

Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo envase o en uno similar al propuesto para su almacenamiento y distribución.

5. Especificación

La especificación, (que es una lista de análisis, en referencia a procedimientos analíticos y criterios de aceptación propuestos), debe ser establecida de acuerdo a lo indicado en la guía de la International Council for Harmonisation, ICH Q6A.

La especificación para las impurezas en un IFA de origen sintético o semisintético debe incluir:

a - Impurezas orgánicas:

- Cada impureza identificada con su criterio de aceptación establecido

- Cada impureza no identificada con su criterio de aceptación establecido

- Cualquier impureza con un criterio de aceptación no superior al límite de identificación

- Impurezas totales

b - Disolventes residuales

c - Impurezas inorgánicas

Los métodos analíticos, los resultados de impurezas, el listado de impurezas presentes, y la calificación de las impurezas (cuando corresponda), deben seguir los lineamientos establecidos en ICH Q3A. Los resultados de las impurezas deben ser informados numéricamente.

Los estudios de estabilidad deben incluir análisis de aquellos atributos del IFA que sean susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que puedan influir en la calidad, la seguridad y/o la eficacia. Los análisis deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos según las metodologías validadas o verificadas. Deben aplicarse métodos analíticos indicativos de estabilidad validados o verificados según corresponda.

6. Frecuencia de Análisis

Para estudios a largo plazo, la frecuencia de análisis debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del principio activo. Para los IFAs con un período propuesto de reanálisis de al menos 12 meses, la frecuencia de los análisis en la condición de almacenamiento a largo plazo debe ser cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y, a partir de entonces, anualmente hasta el final del período de reanálisis propuesto.

En la condición de almacenamiento acelerado, se indica analizar un mínimo de tres intervalos, incluidos los intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 3 y 6 meses), de un estudio de 6 meses. Cuando exista una expectativa (basada en la experiencia de desarrollo) de que es probable que los resultados de los estudios acelerados se acerquen a los criterios de cambio significativos, se deben realizar más análisis agregando muestras en el intervalo final o incluyendo un cuarto intervalo en el diseño del estudio.

Cuando se requieren análisis en la condición de almacenamiento intermedio como resultado de un cambio significativo en la condición de almacenamiento acelerado, se debe analizar un mínimo de cuatro intervalos, incluidos los

intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 6, 9, 12 meses), de un estudio de 12 meses de duración.

7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad

Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y el uso posterior. El análisis a largo plazo debe cubrir un mínimo de 12 meses de duración en al menos tres lotes primarios en el

momento de la presentación y debe continuar durante un período de tiempo suficiente para cubrir el período de vida útil/reanálisis.

Los datos de la condición de almacenamiento acelerado y, si corresponde, de la condición de almacenamiento intermedio se pueden utilizar para evaluar el efecto de desviaciones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento del rótulo (como las que pueden ocurrir durante la distribución).

7.1 Caso general

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR o 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad a condición intermedia*	30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

*Si 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a 25 °C ± 2 °C/60% ± 5% HR, y ocurren cambios significativos durante los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, se deben llevar a cabo estudios de estabilidad en la condición intermedia y evaluar los resultados de acuerdo a los criterios de cambio significativo. El estudio a la condición intermedia debe incluir

todos los análisis, a menos que se justifique lo contrario. Se deben presentar al menos datos de 0, 3 y 6 meses del estudio bajo esta condición al momento de solicitar el registro sanitario del medicamento y continuar el estudio hasta 12 meses.

El “cambio significativo” se define como cualquier resultado fuera de especificación.

7.2 IFAs para almacenarse bajo condiciones de refrigeración

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	5 °C ± 3 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad acelerada	25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

Los datos del almacenamiento refrigerado deben evaluarse de acuerdo con la sección de evaluación de esta guía, excepto donde se indique explícitamente a continuación.

Cuando ocurran cambios significativos entre los 3 y 6 meses del estudio de estabilidad acelerada, el periodo de reanálisis propuesto debe

estar basado en los datos de estabilidad a largo plazo.

Si ocurre un cambio significativo dentro de los primeros 3 meses en la condición de almacenamiento acelerado, no se debe continuar el análisis de los 6 meses y se debe evaluar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

condición de almacenamiento de la etiqueta, por ejemplo, durante la distribución o la manipulación. Para la evaluación se pueden

realizar análisis adicionales durante un período inferior a 3 meses, pero con una frecuencia de análisis mayor a la habitual.

7.3 IFAs para almacenarse bajo condiciones de congelamiento

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	-20 °C ± 5 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

El período de reanálisis debe basarse en los datos en tiempo real obtenidos en la condición de almacenamiento a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los IFAs que se pretende almacenar en temperaturas de congelamiento, se debe analizar un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo, 5 °C ± 3 °C o 25 °C ± 2 °C) durante un período de tiempo apropiado para abordar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento propuesta en el rótulo, por ejemplo, durante envío o manipulación.

7.4. IFA destinadas a almacenamiento por debajo de -20°C

Los IFAs destinados a almacenarse por debajo de -20 °C deben tratarse caso por caso.

8. Compromiso de Estabilidad

Cuando los datos de estabilidad a largo plazo disponibles sobre los lotes primarios no cubran el período de reanálisis concedido en el momento de la aprobación del trámite de registro, se debe asumir el compromiso de continuar los estudios de estabilidad posteriores a la aprobación para establecer firmemente el período de reanálisis con el mismo protocolo de estabilidad.

1. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en al menos tres lotes de producción, se debe comprometer a continuar estos estudios durante el período de análisis propuesto.

2. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de producción, se debe hacer un compromiso para continuar estos estudios durante el período de análisis propuesto y colocar lotes de producción adicionales, hasta un total de al menos tres, en estudios de estabilidad a largo plazo durante el período de reevaluación propuesto.

3. Si la presentación no incluye datos de estabilidad sobre los lotes de producción, se debe comprometer a colocar los tres primeros lotes de producción en estudios de estabilidad a largo plazo durante el período de análisis propuesto.

El protocolo que se presente como compromiso de estabilidad debe ser el mismo que el realizado para los lotes primarios, a menos que se justifique científicamente lo contrario.

9. Evaluación

El estudio de estabilidad tiene por objeto establecer, en base a análisis en un mínimo de tres lotes del IFA y evaluando la información de estabilidad (incluidos, según corresponda, los resultados de los análisis físicos, químicos, biológicos y análisis microbiológicos), un período de reanálisis aplicable a todos los lotes futuros del IFA fabricados en circunstancias similares. El grado de variabilidad de lotes individuales afecta la confianza de que un futuro lote de producción permanecerá dentro de las especificaciones a lo largo del período de vida útil asignado.

Los datos pueden mostrar tan poca degradación y tan poca variabilidad que, al observarlos, se otorgará el período de reanálisis solicitado. En estas circunstancias, no sería necesario pasar por el análisis estadístico; proporcionar una justificación de la omisión debería ser suficiente.

Un enfoque para analizar los datos sobre un atributo cuantitativo que se espera que cambie con el tiempo es determinar el momento en el que el límite de confianza unilateral del 95 % para la curva media se cruza con el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad de lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en una estimación general. Esto se puede hacer aplicando primero los análisis estadísticos apropiados (p. ej., valores de p para el nivel de significación de rechazo de más de 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y las intersecciones de tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de varios lotes, el período de reanálisis debe basarse en el tiempo mínimo que se espera que un lote permanezca dentro de los criterios de aceptación.

La naturaleza de cualquier relación de degradación determinará si los datos deben transformarse para el análisis de regresión lineal.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Por lo general, la relación se puede representar mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. Deben emplearse métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de los datos en todos los lotes y lotes combinados (cuando corresponda) a la línea o curva de degradación supuesta.

La extrapolación limitada de los datos en tiempo real de la condición de almacenamiento a largo plazo más allá del rango observado para extender el período de reanálisis se puede realizar en el momento de la aprobación, si está justificado. Esta justificación debe basarse en lo que se sabe sobre el mecanismo de degradación, los resultados de los análisis en condiciones aceleradas, la bondad de ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño del lote, la existencia de datos de estabilidad de respaldo, etc. Sin embargo, esta extrapolación asume que la misma relación de degradación continuará aplicándose más allá de los datos observados.

Cualquier evaluación debe cubrir no sólo el análisis de valoración, sino también productos de degradación y otros atributos apropiados. Información adicional respecto a la evaluación se incluye en el Anexo III.

10. Condiciones de conservación y rotulado

En el rótulo debe indicarse la condición de conservación (temperatura y factores limitantes si corresponde). Esta información debe basarse en la evaluación de la estabilidad del IFA. Cuando corresponda, se deben proporcionar instrucciones específicas, en particular para los IFAs que no pueden tolerar la congelación. Deben evitarse términos como "condiciones ambientales" o "temperatura ambiente".

El periodo de reanálisis debe derivarse de la información del estudio de estabilidad, y se debe indicar en el rótulo del envase, si corresponde.

11. Estudios de estabilidad en curso (*on-going*)

La estabilidad en curso del IFA deberá seguir los lineamientos indicados en la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación y Control vigentes.

PARTE B

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA MEDICAMENTOS

1. Generalidades

El diseño de los estudios de estabilidad para el medicamento debe basarse en el conocimiento del

comportamiento y las propiedades del principio activo, de los estudios de estabilidad del IFA y en la experiencia obtenida de los estudios de formulación clínica. Deben indicarse los cambios probables en el almacenamiento y la justificación de la selección de los atributos que se someterán a análisis en los estudios de estabilidad.

En el caso de medicamentos cuyos IFAs sean gases medicinales estables, como por ejemplo aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno, el aporte de datos bibliográficos es suficiente para avalar la estabilidad propuesta. Los gases medicinales como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad.

2. Fotoestabilidad

Los análisis de fotoestabilidad deben realizarse en al menos un lote primario del medicamento, si corresponde. Las condiciones estándar para los análisis de fotoestabilidad se describen en el Anexo I.

3. Selección de lotes

Los datos de los estudios de estabilidad deben proporcionarse en al menos tres lotes primarios del medicamento, con la misma formulación y envase que se propone para la comercialización. El proceso de fabricación utilizado para los lotes primarios debe simular el que se aplicará a los lotes de producción y debe proporcionar un producto de la misma calidad y con las mismas especificaciones que el destinado a la comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes a escala piloto y el tercero puede ser menor, si está justificado. Siempre que sea posible, los lotes del medicamento deben fabricarse utilizando diferentes lotes del principio activo.

Se deben realizar estudios de estabilidad en cada concentración individual y tamaño de envase del medicamento, a menos que se apliquen análisis de casos extremos (bracketing) o matrices (matrixing) según se explica en el Anexo II.

4. Envases

Los análisis de estabilidad deben realizarse en el envase propuesto para la comercialización (incluidos, según corresponda, cualquier envase secundario y la etiqueta del envase). Cualquier estudio disponible realizado sobre el medicamento fuera de su envase primario o en otros materiales de empaque puede formar una parte útil de los estudios de degradaciones forzadas de la forma de

dosificación o puede considerarse como información de respaldo, respectivamente.

5. Especificaciones

La especificación, (que es una lista de análisis, en referencia a procedimientos analíticos y criterios de aceptación propuestos, incluido el concepto de diferentes criterios de aceptación para las especificaciones de liberación y vida útil), debe ser establecida de acuerdo a lo indicado en las International Council for Harmonisation ICH Q6A y Q6B.

La especificación para los productos de degradación en un medicamento debe incluir:

- Productos de degradación identificados y con su criterio de aceptación establecido.
- Productos de degradación no identificados y con su criterio de aceptación establecido.
- Productos de degradación con criterio de aceptación general no superior al límite de identificación
- Productos de degradación totales.

Los límites de reporte, de identificación y de calificación, deben ser calculados de acuerdo a lo establecido en ICH Q3B, teniendo en cuenta la dosis máxima diaria del IFA en cuestión.

Los estudios de estabilidad deben incluir análisis de aquellos atributos que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y es probable que influyan en la calidad, la seguridad y/o la eficacia. Los análisis deben cubrir, según corresponda, los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, el contenido de conservantes (p. ej., antioxidantes, conservantes antimicrobianos) y los análisis de funcionalidad (p. ej., para un sistema de administración de dosis). Las metodologías analíticas deben estar completamente validadas o verificadas, según corresponda, y ser indicativas de estabilidad. Si se deben realizar repeticiones y en qué medida, dependerá de los resultados de los estudios de validación.

Los criterios de aceptación de la vida útil deben ser estimados a partir de la consideración de toda la información de estabilidad disponible. Puede ser apropiado tener diferencias justificables entre la vida útil y los criterios de aceptación de liberación basados en la evaluación de la estabilidad y los cambios observados durante el almacenamiento. Cualquier diferencia entre los criterios de aceptación de liberación y vida útil para el contenido de conservantes antimicrobianos debe estar respaldada por una correlación validada del contenido químico y la eficacia de los conservantes demostrada durante el desarrollo del medicamento (excepto la concentración de

conservantes) destinada a la comercialización. Un solo lote primario de estabilidad del medicamento debe probarse para determinar la eficacia del conservante antimicrobiano (además del contenido de conservante) en la vida útil propuesta con fines de verificación, independientemente de si existe una diferencia entre los criterios de aceptación de liberación y vida útil para el contenido de conservante.

6. Frecuencia de análisis

Para estudios a largo plazo, la frecuencia de los análisis debe ser suficiente para establecer el perfil de estabilidad del medicamento. Para los productos con una vida útil propuesta de al menos 12 meses, la frecuencia de los análisis en condiciones de almacenamiento a largo plazo debe ser cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y, posteriormente, anualmente durante la vida útil propuesta.

En la condición de almacenamiento acelerado, se indica analizar un mínimo de tres intervalos, incluidos los intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 3 y 6 meses), de un estudio de 6 meses. Cuando exista una expectativa (basada en la experiencia de desarrollo) de que es probable que los resultados de los análisis acelerados se acerquen a los criterios de cambio significativos, se deben realizar más análisis agregando muestras en el último intervalo o incluyendo un cuarto intervalo en el diseño del estudio.

Cuando se requieren análisis en la condición de almacenamiento intermedio como resultado de un cambio significativo en la condición de almacenamiento acelerado, se indica un mínimo de cuatro intervalos de muestreo, incluidos los intervalos inicial y final (por ejemplo, 0, 6, 9, 12 meses), de un estudio de 12 meses de duración.

Si se justifica, se pueden aplicar diseños reducidos, como análisis mediante matrices (matrixing) o análisis de casos extremos (bracketing), según se indica en anexo III.

7. Condiciones de Almacenamiento para el Estudio de Estabilidad

Un medicamento debe evaluarse en condiciones de almacenamiento (con tolerancias apropiadas) que prueben su estabilidad térmica y, si corresponde, su sensibilidad a la humedad o la posibilidad de pérdida de solvente. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, la distribución y el uso posterior.

Se deben realizar análisis de estabilidad del medicamento después de la reconstitución o

dilución, si corresponde, para proporcionar información para el rótulo sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el período de uso del medicamento reconstituido o diluido. Este análisis se debe realizar en el medicamento reconstituido o diluido durante el período de uso propuesto en lotes primarios como parte de los estudios de estabilidad en los intervalos inicial y final y, si los datos completos de la vida útil a largo plazo no están disponibles antes de la presentación, a los 12 meses o el último punto de tiempo para el cual los datos estarán disponibles. En general, no es necesario repetir este análisis en lotes de compromiso.

Los análisis a largo plazo deben cubrir un mínimo de 12 meses de duración en al menos tres lotes primarios en el momento de la presentación y deben continuar durante un período de tiempo suficiente para cubrir la vida útil propuesta.

7.1 Caso General

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR o 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad a condición intermedia*	30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

*Si 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Si se realizan estudios a largo plazo a 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR y se produce un "cambio significativo" en cualquier momento durante los 6 meses de análisis en condiciones de almacenamiento acelerado, se realizarán análisis adicionales en condiciones de almacenamiento intermedio que deben llevarse a cabo y evaluarse frente a criterios de cambio significativo. La aplicación inicial debe incluir un mínimo de datos de 6 meses de un estudio de 12 meses en la condición de almacenamiento intermedio.

En general, "cambio significativo" para un medicamento se define como:

1. Un cambio del 5% en la valoración desde su valor inicial; o incumplimiento de los criterios de aceptación de potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos;

2. Cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación;

Los datos adicionales acumulados durante el período de evaluación de la solicitud de registro deben presentarse a la Autoridad Sanitaria cuando lo requiera. Los datos de la condición de almacenamiento acelerado y, si corresponde, de la condición de almacenamiento intermedio se pueden utilizar para evaluar el efecto de desviaciones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en el rótulo (como las que pueden ocurrir durante el envío).

Las condiciones de almacenamiento a largo plazo, acelerado y, cuando corresponda, intermedio para los medicamentos se detallan en las siguientes secciones. El caso general se aplica si el medicamento no está específicamente cubierto por una sección posterior. Se pueden utilizar condiciones de almacenamiento alternativas, si se justifica.

3. Incumplimiento de los criterios de aceptación de aspecto, atributos físicos y funcionales (p. ej., color, separación de fases, resuspensión, apelmazamiento, dureza, administración de dosis por activación); sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos (p. ej., ablandamiento de óvulos, derretimiento de cremas) en condiciones aceleradas;

y, según sea apropiado para la forma de dosificación:

4. Incumplimiento del criterio de aceptación de pH; o

5. Incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de dosificación.

7.2. Medicamentos contenidos en envases impermeables

Para medicamentos envasados en recipientes impermeables los estudios de estabilidad se pueden realizar bajo cualquier condición de humedad ambiental o controlada.

7.3. Medicamentos contenidos en envases semipermeables

Los medicamentos de base acuosa envasados en recipientes semipermeables deben evaluarse para determinar la posible pérdida de agua además de la estabilidad física, química, biológica y

microbiológica. Esta evaluación puede llevarse a cabo en condiciones de baja humedad relativa, como se analiza a continuación. En última instancia, debe demostrarse que los medicamentos de base acuosa en envases semipermeables pueden soportar entornos de baja humedad relativa.

Se pueden desarrollar e informar otros enfoques comparables para medicamentos no acuosos a base de solventes.

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	25 °C ± 2 °C / 40% ± 5% HR o 30 °C ± 2 °C / 35% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad a condición intermedia*	30 °C ± 2 °C / 35% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / no más de 25% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

*Si 30 °C ± 2 °C / 35% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

Los medicamentos que cumplan las especificaciones cuando se almacenen en las condiciones aceleradas y las condiciones de almacenamiento a largo plazo, tal como se especifica en el cuadro anterior, han demostrado la integridad del envasado en recipientes semipermeables. Un cambio significativo en la pérdida de agua en las condiciones de almacenamiento acelerado no requiere la realización de análisis en las condiciones de almacenamiento intermedio. Sin embargo, deben proporcionarse datos que demuestren que el medicamento no tendría una pérdida significativa de agua a lo largo de la vida útil propuesta si se almacena a 25 °C/40% HR o a 30 °C/35% HR.

Para estudios a largo plazo realizados a 25 °C ± 2 °C/40 % HR ± 5% HR, se deben realizar análisis adicionales en la condición de almacenamiento intermedio, como se describe en el caso general, para evaluar el efecto de la temperatura a 30 °C, si durante los 6 meses de análisis en la condición de almacenamiento acelerado se produce otro cambio que no sea la pérdida de agua. Un cambio significativo en la pérdida de agua solo en la condición de almacenamiento acelerado no requiere análisis en la condición de almacenamiento intermedio. Sin embargo, se deben proporcionar datos para demostrar que el medicamento no tendrá una pérdida significativa de agua a lo largo de la vida útil propuesta si se almacena a 25°C y la humedad relativa de referencia de 40% HR.

Una pérdida de agua del 5% de su valor inicial se considera un cambio significativo para un medicamento en envase semipermeable después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C/no más de 25% de HR. Sin embargo, para envases pequeños (1 ml o menos) o medicamentos monodosis, una pérdida de agua del 5% o más después de un almacenamiento equivalente a 3 meses a 40 °C/NMT 25% HR puede ser adecuada, si se justifica.

Un enfoque alternativo para estudiar a la humedad relativa de referencia como se recomienda en la tabla anterior (ya sea para análisis a largo plazo o aceleradas) es realizar los estudios de estabilidad bajo una humedad relativa más alta y estimar la pérdida de agua a la humedad relativa de referencia a través del cálculo. Esto se puede lograr determinando experimentalmente el coeficiente de permeación para el envase, como se muestra en el ejemplo a continuación, utilizando la relación calculada de las tasas de pérdida de agua entre las dos condiciones de humedad a la misma temperatura. El coeficiente de permeación para un envase puede determinarse experimentalmente utilizando el peor de los casos (p. ej., la más diluida de una serie de concentraciones) para el medicamento propuesto.

7.3.a Ejemplo para la determinación de pérdida de agua

Para un producto en determinado envase, tamaño de envase y llenado, un enfoque apropiado para estimar la tasa de pérdida de agua a la

humedad relativa de referencia es multiplicar la tasa de pérdida de agua medida a una humedad relativa alternativa a la misma temperatura, por la tasa de pérdida de agua que se muestra en la siguiente tabla. Debe demostrarse una tasa de pérdida de agua lineal a la humedad relativa alternativa durante el período de almacenamiento.

Por ejemplo, a una temperatura determinada, p. ej., 40 °C, la tasa de pérdida de agua calculada durante el almacenamiento a no más de 25 % de HR será igual a la tasa de pérdida de agua medida a 75 % de HR multiplicada por 3,0, la tasa de pérdida de agua correspondiente.

Condiciones de análisis de baja humedad	Condición de análisis alternativa	Tasa de pérdida de agua a una dada temperatura	Cálculo
25°C / 25% RH	25°C / 60% RH	1.9	(100-25)/(100-60)
25°C / 40% RH	25°C / 60% RH	1.5	(100-40)/(100-60)
30°C / 35% RH	30°C / 65% RH	1.9	(100-35)/(100-65)
30°C / 35% RH	30°C / 75% RH	2.6	(100-35)/(100-75)
40°C / máx 25% RH	40°C / 75% RH	3.0	(100-25)/(100-75)

También se pueden utilizar relaciones válidas de tasa de pérdida de agua en condiciones de

humedad relativa distintas a las que se muestran en la tabla anterior.

7.4 Medicamentos destinados a ser conservados refrigerados

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	5 °C ± 3 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses
Estabilidad acelerada	25°C ± 2 °C / 60% HR ± 5 RH	6 meses	0, 3 y 6 meses

Si el medicamento está contenido en un envase semipermeable, debe proporcionarse la información adecuada para evaluar el grado de pérdida de agua.

Los datos del almacenamiento refrigerado deben evaluarse de acuerdo con la sección de evaluación según Anexo III, excepto cuando se indique explícitamente a continuación.

Si se produce un cambio significativo entre los 3 y 6 meses de análisis en la condición de almacenamiento acelerado, la vida útil propuesta debe basarse en los datos en tiempo real disponibles de la condición de almacenamiento a largo plazo.

Si se produce un cambio significativo durante los 3 primeros meses de análisis en condiciones de almacenamiento acelerado, se debe proporcionar una explicación para abordar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento de la etiqueta, por ejemplo, durante el transporte y la manipulación. Esta discusión puede apoyarse, si procede, con análisis adicionales en un único lote del medicamento durante un periodo inferior a 3 meses, pero con análisis más frecuentes de lo habitual. Se considera innecesario seguir probando un medicamento durante 6 meses cuando se ha producido un cambio significativo en los 3 primeros meses.

7.5. Medicamentos destinados a ser conservados en condiciones de congelamiento

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad a largo plazo	-20 °C ± 5 °C	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

Para los medicamentos destinados a ser almacenados en condiciones de congelamiento, la vida útil debe basarse en los datos obtenidos en tiempo real en las condiciones de almacenamiento a largo plazo. En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los medicamentos destinados a ser almacenados en un congelador, se deben realizar análisis en un solo lote a una temperatura elevada (por ejemplo, $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ o $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) durante un período de tiempo adecuado para abordar el efecto de las excursiones a corto plazo fuera de la condición de almacenamiento propuesta en el rótulo.

7.6. Medicamentos destinados a ser almacenados a temperaturas inferiores a -20°C

Los medicamentos destinados a almacenarse a temperaturas inferiores a -20°C deben tratarse caso por caso.

8. Compromisos de estabilidad

Cuando los datos disponibles de estabilidad a largo plazo de los lotes primarios no cubren la vida útil propuesta concedida en el momento de la aprobación, se debe asumir el compromiso de continuar los estudios de estabilidad después de la aprobación para establecer firmemente la vida útil.

Cuando la presentación incluya datos de estabilidad a largo plazo de tres lotes de producción que cubran la vida útil propuesta, se considerará innecesario un compromiso posterior a la aprobación. De lo contrario, se deberá asumir uno de los siguientes compromisos:

1. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad de al menos tres lotes de producción, se debe asumir el compromiso de continuar con los estudios a largo plazo durante la vida útil propuesta y con los estudios acelerados durante 6 meses.

2. Si la presentación incluye datos de estudios de estabilidad en menos de tres lotes de producción, se debe hacer un compromiso para continuar los estudios a largo plazo a través de la vida útil propuesta y los estudios acelerados durante 6 meses, y colocar lotes de producción adicionales, hasta un total de al menos tres, en estudios de estabilidad a largo plazo a través de la vida útil propuesta y en estudios acelerados durante 6 meses.

3. Si la presentación no incluye datos de estabilidad sobre los lotes de producción, deberá establecerse el compromiso de someter los tres primeros lotes de producción a estudios de estabilidad a largo plazo durante el período de validez propuesto y a estudios acelerados durante 6 meses.

El protocolo de estabilidad utilizado para los estudios de los lotes de compromiso debe ser el mismo que el de los lotes primarios, a menos que se justifique científicamente lo contrario.

Cuando un cambio significativo en las condiciones de almacenamiento acelerado de los lotes primarios exija la realización de análisis intermedios, los análisis de los lotes de compromiso podrán realizarse en las condiciones de almacenamiento intermedio o acelerado. Sin embargo, si se produce un cambio significativo en la condición de almacenamiento acelerado de los lotes de compromiso, también deberán realizarse análisis en la condición de almacenamiento intermedio.

9. Evaluación del estudio de estabilidad

Se debe adoptar un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información sobre estabilidad, que debe incluir, según proceda, los resultados de los análisis físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, incluidos los atributos particulares de la forma farmacéutica (por ejemplo, la velocidad de disolución para formas farmacéuticas orales sólidas).

El propósito del estudio de estabilidad es establecer, basándose en los análisis de un mínimo de tres lotes del medicamento, una vida útil y las instrucciones de almacenamiento de la etiqueta aplicables a todos los lotes futuros del medicamento fabricados y envasados en circunstancias similares. El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta a la confianza en que un futuro lote de producción se mantendrá dentro de las especificaciones durante toda su vida útil.

Cuando los datos muestran tan poca degradación y tan poca variabilidad, no es necesario realizar un análisis estadístico; debería bastar con justificar la omisión.

Un enfoque para analizar los datos de un atributo cuantitativo que se espera que cambie con el tiempo consiste en determinar el momento en el que el límite de confianza unilateral del 95 para la curva media se cruza con el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad de lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos en una sola estimación. Esto puede hacerse aplicando primero análisis estadísticos apropiados (por ejemplo, valores p para un nivel de significación de rechazo superior a 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y a los interceptos de tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de varios lotes, la vida útil global debe basarse en el tiempo mínimo que cabe esperar que

un lote permanezca dentro de los criterios de aceptación.

La naturaleza de la degradación determinará si los datos deben transformarse para el análisis de regresión lineal. Por lo general, la relación puede representarse mediante una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. Deberán emplearse métodos estadísticos para comprobar la bondad del ajuste de todos los lotes y de los lotes combinados (cuando proceda) a la línea o curva de degradación supuesta.

La extrapolación limitada de los datos en tiempo real de la condición de almacenamiento a largo plazo más allá del intervalo observado para ampliar la vida útil puede llevarse a cabo en el momento de la aprobación, si se justifica. Esta justificación debe basarse en lo que se conoce sobre los mecanismos de degradación, los resultados de los análisis en condiciones aceleradas, la bondad del ajuste de cualquier modelo matemático, el tamaño del lote, la existencia de datos de estabilidad de apoyo, etc. Sin embargo, esta extrapolación asume que la

misma relación de degradación continuará aplicándose más allá de los datos observados.

Cualquier evaluación debe considerar no sólo la valoración, sino también los productos de degradación y otros atributos apropiados. Cuando proceda, deberá prestarse atención a la revisión de la adecuación del balance de masas y a los diferentes resultados de estabilidad y degradación. Información adicional respecto a la evaluación se incluye en el Anexo II.

10. Condición de conservación y rotulado

En el rótulo debe indicarse la condición de conservación (temperatura y factores limitantes en caso de corresponder). Esta información debe basarse en la evaluación de la estabilidad del medicamento. Cuando proceda, deben proporcionarse instrucciones específicas, en particular para los medicamentos que no toleran la congelación.

Deben evitarse términos como "condiciones ambientales" o "temperatura ambiente".

Debe coincidir la conservación indicada en el rótulo y la estabilidad demostrada experimentalmente. En el rótulo del envase debe figurar la fecha de vencimiento.

10.1 Indicaciones de rotulado para medicamentos

Condición experimental del estudio de estabilidad	Temperatura de conservación ^a
25°C / 60% HR (largo plazo) 40°C / 75% HR (acelerada)	no almacenar por encima de 25°C
25°C / 60% HR (largo plazo) 30°C / 65% HR (intermedia, fallo en estabilidad acelerada)	no almacenar por encima de 25°C ^b
30°C / 65% HR (largo plazo) 40°C / 75% HR (acelerada)	no almacenar por encima de 30°C ^b
30°C / 75% HR (largo plazo) 40°C / 75% HR (acelerada)	no almacenar por encima de 30°C
5°C ± 3°C	almacenar en heladera (2°C a 8 °C)
-20°C ± 5°C	almacenar en freezer

^a Durante el almacenamiento, el transporte y distribución, deben respetarse las buenas prácticas de distribución (BPD) vigentes.

^b "Proteger de la humedad" debe añadirse según proceda.

A su vez, se podrá agregar en el rótulo una indicación, siempre y cuando se haya demostrado con el estudio de estabilidad, que permita excursiones de temperatura por encima de la temperatura de conservación indicada, por ejemplo para temperaturas de conservación por debajo de 25° se podrá indicar "se permite

conservar entre 15 y 30 °C por periodos cortos de tiempo".

10.2 Declaraciones de rotulado en caso de existir factores limitantes

Deberán agregarse instrucciones de conservación adicionales en caso de que se demuestre la existencia de factores limitantes.

Factor limitante	Indicación de almacenamiento adicional cuando sea relevante
Productos que no toleran la refrigeración	No refrigerar o freezar ^a
Productos que no toleran temperatura de freezer	No conservar en freezer ^a
Productos sensibles a la luz	Proteger de la luz
Productos que no toleran temperatura excesiva (ej supositorios)	Conservar y transportar a temperatura inferior a 30°C
Productos higroscópicos	Proteger de la humedad
Dependiendo del tipo de envase	"Conservar en el envase original" "Mantenga el envase bien cerrado para proteger de la luz y la humedad"

^a Dependiendo de la forma farmacéutica y de las propiedades del medicamento, puede existir riesgo de deterioro debido a cambios físicos si se somete a bajas temperaturas, por ejemplo en líquidos y semisólidos. Las bajas temperaturas también pueden afectar al envase en determinados casos. Puede ser necesaria una declaración adicional para tener en cuenta esta posibilidad.

11. Estabilidad en uso

El objetivo de los análisis de estabilidad durante el uso es proporcionar información en el rotulado sobre la preparación, las condiciones de almacenamiento y el periodo de utilización de los medicamentos multidosis tras la apertura, reconstitución o dilución de una solución. Por ejemplo, un antibiótico inyectable suministrado en forma de polvo para reconstitución, o un medicamento oral sólido sensible a la humedad o higroscópico en un envase multidosis de gran formato (por ejemplo, un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 500 comprimidos).

El análisis debe diseñarse de forma que simule el uso del medicamento en la práctica, teniendo en cuenta el volumen de llenado del envase y cualquier dilución o reconstitución antes del uso. A intervalos comparables a los que se producen en la práctica, deberán extraerse cantidades apropiadas mediante los métodos de extracción descritos en el prospecto del producto.

Deberán determinarse las propiedades físicas, químicas y microbianas del medicamento que sean susceptibles de cambiar durante el uso, almacenamiento, por el periodo de vida útil propuesto para el medicamento reconstituido. Se deberán realizar análisis a intervalos intermedios y al final de la vida útil propuesta sobre la cantidad remanente del medicamento en el envase. Para líquidos y semisólidos se deberá estudiar el contenido y la eficacia de los conservantes.

Deberán someterse a análisis al menos dos lotes, como mínimo de escala piloto. Al menos

uno de estos lotes deberá analizarse en el final de su vida útil. Si no se dispone de resultados de análisis de un lote al final de la vida útil, se deberá someter a análisis un lote que se encuentre en el último intervalo de los estudios de estabilidad presentados. En general, no es necesario repetir estos análisis en los lotes de compromiso.

12. Estabilidad de productos semielaborados y productos elaborados a granel

Cuando por cualquier circunstancia se requiere tener almacenado algún granel o producto semi-elaborado, sin continuar con el paso siguiente de su proceso de manera inmediata, se deberán realizar estudios de estabilidad que avalen el tiempo máximo de estiba.

Por ejemplo, cuando el producto a granel se almacena durante un largo periodo, antes de ser acondicionado y/o enviado de una planta de fabricación a otra planta para su acondicionamiento, se debe evaluar y estudiar el impacto en la estabilidad en el producto final y bajo las condiciones ambientales a las que está sometido. Asimismo, se deben tener en cuenta los productos intermedios que son almacenados y usados durante largos periodos de tiempo.

13. Estudios de estabilidad en curso (on-going)

Se deberán seguir los lineamientos establecidos en la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación y Control vigentes.

14. Estudios de Estabilidad para Modificaciones al Registro.

Dependiendo de la modificación al Registro solicitada, la Autoridad Sanitaria podría solicitar que se presente el estudio de estabilidad correspondiente según los lineamientos de la presente guía.

14.1 Nueva Forma de Dosificación

Una nueva forma de dosificación se define como un medicamento que contiene el mismo IFA aprobada en el Registro en diferente vía de administración (por ejemplo, de oral a parenteral), nuevos sistemas de liberación (por ejemplo liberación inmediata a liberación retardada) y/o diferentes formas farmacéutica (por ejemplo de cápsula a tableta, solución a suspensión).

Los protocolos de estabilidad para las nuevas formas de dosificación deben seguir los mismos lineamientos que el medicamento original, sin embargo, puede ser aceptable en ciertos casos justificados una estabilidad reducida (por ejemplo 6 meses acelerados y 6 meses a largo plazo de estudios en curso).

14.2 Cambio del periodo de vida útil y/o cambio de las condiciones de conservación

Dependiendo del tipo de modificación solicitada, la Autoridad Sanitaria podrá solicitar que se presenten los estudios de estabilidad que avalen la modificación propuesta.

ANEXO I

FOTOESTABILIDAD

1. Generalidades

El estudio de fotoestabilidad debe formar parte del estudio en condiciones aceleradas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) y medicamentos. Se realiza para demostrar que, dado el caso, la exposición a la luz no tiene como resultado un cambio inaceptable. El estudio de fotoestabilidad se lleva a cabo en un único lote de material seleccionado. En algunas circunstancias, estos estudios deberían repetirse si se han hecho determinadas variaciones y cambios en el medicamento (por ej., formulación, acondicionamiento). La necesidad de repetir estos estudios viene dada por las características de fotoestabilidad determinadas en el momento de la presentación inicial de registro y del tipo de variación y/o cambio realizado.

Se recomienda que un enfoque sistemático del estudio de fotoestabilidad abarque, según proceda, estudios tales como:

- i) Estudios del principio activo;
- ii) Estudios del fármaco expuesto fuera del acondicionamiento primario y, si procede,
- iii) Estudios del fármaco en el acondicionamiento primario; y si procede ;
- iv) Estudios del fármaco en el envase comercial.

El alcance del estudio del medicamento debe establecerse evaluando si se ha producido o no un cambio aceptable al final del estudio de exposición a la luz como se describe en el diagrama de flujo de decisión para el estudio de fotoestabilidad de medicamentos. Un cambio aceptable si se cumplen los criterios de aceptación.

2. Fuentes de Luz

Las fuentes de luz descritas a continuación pueden usarse para el estudio de fotoestabilidad. El solicitante deberá mantener un control adecuado de la temperatura para reducir al mínimo el efecto de los cambios de temperatura localizados o bien incluir un control oscuro en el mismo entorno, salvo que esté justificada otra acción. Para ambas opciones 1 y 2, el solicitante puede basarse en la especificación de distribución espectral del fabricante de la fuente de luz.

2.1 Opción 1

Cualquier fuente de luz destinada a producir una emisión similar a la emisión D65/ID65 estándar, tal como una lámpara fluorescente de luz de día artificial que combine radiación visible y ultravioleta (UV), lámpara de xenón o de haluro metálico. D65 es el estándar internacionalmente reconocido para la luz de día exterior, tal como se define en la norma ISO 10977 (1993). ID65 es el estándar de luz de día indirecta interior equivalente. Para una fuente de luz que emite una radiación significativa por debajo de los 320 nm, se puede adaptar un filtro(s) apropiado para eliminar dicha radiación.

2.2 Opción 2

Para la opción 2, se expone la misma muestra a la luz fluorescente blanca fría y a la lámpara que emite en el ultravioleta cercano.

1. Una lámpara fluorescente de luz blanca fría diseñada para producir una radiación similar a la especificada en la norma ISO 10977(1993); y

2. Una lámpara que emite en el ultravioleta cercano con una distribución espectral desde 320 nm hasta 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y 370 nm; debe existir un porcentaje significativo de radiación UV en ambas bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.

3. Procedimiento

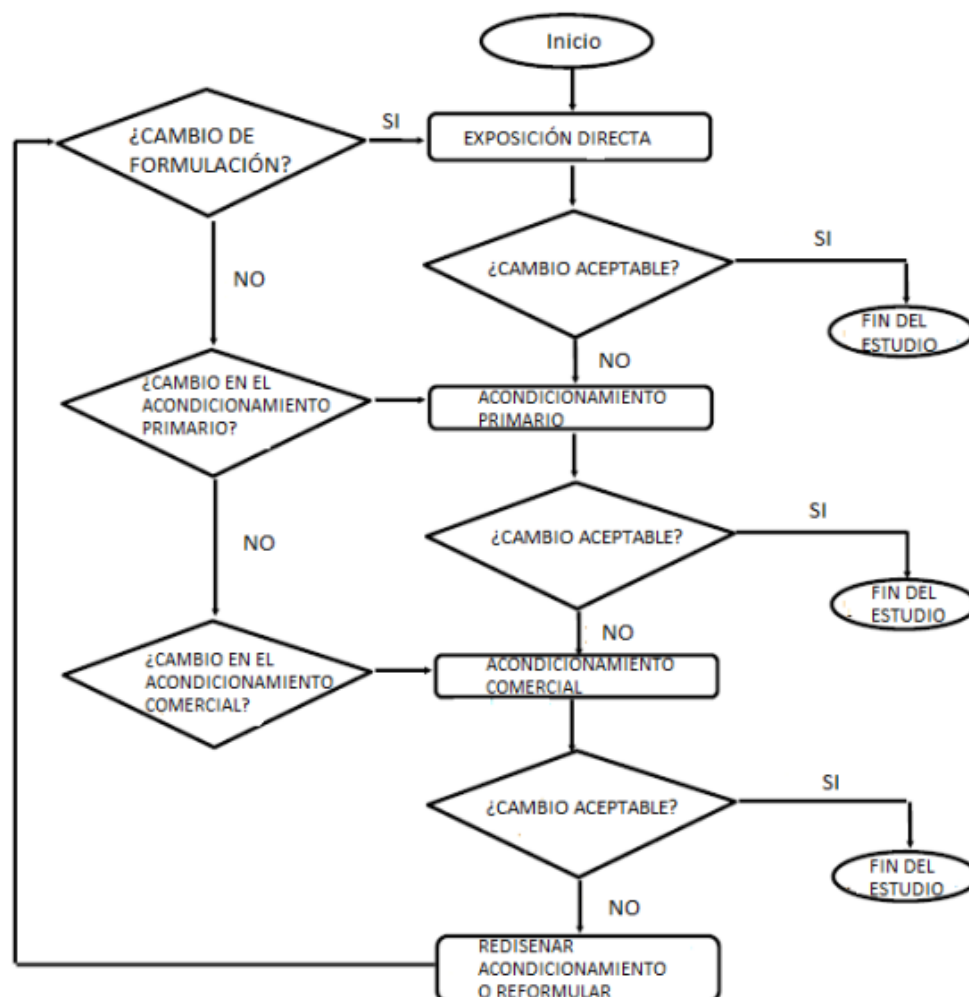
Para los estudios confirmatorios, las muestras deberán ser expuestas a la luz, proporcionando una iluminación global de no menos 1,2 millones de lux-hora y una energía en el ultravioleta cercano integrada de no menos de 200 vatios horas/metro cuadrado con el fin de poder hacer comparaciones directas entre el principio activo y el medicamento.

Las muestras se deben exponer una al lado de la otra mediante un sistema actinométrico químico validado con el fin de garantizar la exposición a la

luz especificada o durante el período de tiempo adecuado cuando las condiciones se han controlado usando radiómetros/luxómetros calibrados. En el apartado “C - Anexo” se incluye un ejemplo de procedimiento actinométrico.

Si se usan muestras protegidas (por ej., envueltas en papel de aluminio) como controles oscuros para evaluar la contribución del cambio inducido químicamente respecto al cambio total observado, estas se colocarán al lado de la muestra auténtica.

DIAGRAMA DE FLUJO DE DECISIÓN PARA ESTUDIOS DE FOTOESTABILIDAD PARA MEDICAMENTOS



A. INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)

Para los IFAs, el estudio de fotoestabilidad debe constar de dos partes: estudio de degradación forzada y estudio confirmatorio.

El objetivo de los estudios de degradación forzada es evaluar la fotosensibilidad global del

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

material para fines de desarrollo del método y/o elucidación de la vía de degradación. Para la validación de los procedimientos analíticos, este estudio se puede realizar en el IFA sólo y/o en soluciones/suspensiones simples. En estos estudios, las muestras deberán estar en envases químicamente inertes y transparentes. En estos estudios de degradación forzada, se pueden usar diferentes condiciones de exposición, dependiendo de la fotosensibilidad del principio activo en cuestión y de la intensidad de las fuentes de luz utilizadas. Para fines de desarrollo y validación, es adecuado limitar la exposición y finalizar los estudios si se produce una descomposición rápida. Para los estudios de materiales fotoestables, los estudios se terminarán después de haber utilizado un nivel de exposición apropiado. El diseño de estos experimentos se deja a discreción del solicitante, aunque se deberán justificar los niveles de exposición utilizados.

En condiciones forzadas, se pueden observar productos de descomposición que con muy pocas probabilidades se formarán en las condiciones usadas para los estudios confirmatorios. Esta información puede ser útil a la hora de desarrollar y validar métodos analíticos adecuados. Si en la práctica se ha demostrado que no se forman en los estudios confirmatorios, ya no es necesario seguir examinando estos productos de degradación.

Los estudios de confirmación se retomarán con posterioridad con el fin de proporcionar la información necesaria para la manipulación, acondicionamiento y etiquetado (ver sección 3 “Procedimiento” y A1 “Presentación de las Muestras”, para más información sobre el diseño de estos estudios).

Durante la fase de desarrollo sólo se analiza un lote del IFA y, posteriormente, si el fármaco es claramente fotoestable o fotolábil, se deben confirmar las características de fotoestabilidad en un único lote seleccionado como se escribe en la Parte A. Si los resultados del estudio confirmatorio son dudosos, se deberá realizar el análisis de dos lotes adicionales. Las muestras se deben seleccionar según lo descrito en la Parte A.

A1. Presentación de las muestras

Se tomarán todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras en estudio y se tomarán todas las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases cerrados, para garantizar que se reducen al mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o

fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la exposición de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.

Como exposición directa para las muestras de principios activos sólidos, se deberá colocar una cantidad apropiada de muestra en una placa de vidrio o plástico apropiado y, en caso necesario, se protegerá con una cubierta transparente adecuada. Los principios activos sólidos deberán estar esparcidos por todo el envase de modo que el grosor no supere generalmente los 3 milímetros. Los principios activos que son líquidos deberán exponerse en envases químicamente inertes y transparentes.

A2. Análisis de las muestras

Al final del período de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas (por ej., aspecto, claridad o color de la solución) y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.

En el caso de muestras de principios activos sólidos, la toma de muestras debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa. Consideraciones similares en cuanto a la toma de muestras, tales como la homogeneización de la muestra completa, se aplican a otros materiales que pueden no ser homogéneos tras la exposición. Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con la muestra protegida usada como control oscuro.

A3. Valoración de los resultados

Los estudios de degradación forzada deberán diseñarse para proporcionar información adecuada para desarrollar y validar los métodos de estudio para los estudios confirmatorios. Estos métodos de estudio deberán ser capaces de resolver y detectar los degradados que aparecen durante los estudios confirmatorios. Cuando se evalúan los resultados de estos estudios, es importante reconocer que forman parte de los estudios en condiciones aceleradas y, por consiguiente, no están diseñados para establecer límites cualitativos o cuantitativos para el cambio.

Los estudios confirmatorios deberían identificar las medidas de precaución necesarias en la fabricación o en la formulación del fármaco y si es necesario un acondicionamiento resistente a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante considerar los resultados de otros estudios de estabilidad con el fin de garantizar que el IFA estará dentro de los límites justificados en el momento del uso.

B. MEDICAMENTO

Los estudios realizados en los medicamentos deberán llevarse a cabo de manera secuencial, comenzando con el estudio del medicamento totalmente expuesto, prosiguiendo a continuación, si es necesario, con el producto en el envase primario y seguidamente en el secundario. El análisis debe proseguir hasta que los resultados demuestran que el medicamento está adecuadamente protegido de la luz. El medicamento debería exponerse a las condiciones de luz descritas en el procedimiento de la sección 3 “Procedimiento”.

Durante la fase de desarrollo sólo se analiza un lote del medicamento y, posteriormente, si el medicamento es fotoestable o fotolábil, se deben confirmar las características de fotoestabilidad en un único lote seleccionado como se escribe en la Parte B. Si los resultados del estudio confirmatorio son dudosos, se deberá realizar el análisis de dos lotes adicionales.

Para algunos medicamentos, donde se ha demostrado que el acondicionamiento primario es completamente impenetrable a la luz, tales como tubos o láminas de aluminio, el estudio sólo se realizará en el medicamento expuesto directamente.

Podría ser adecuado analizar determinados medicamentos tales como líquidos para perfusión, cremas para la piel, etc., para validar su fotoestabilidad durante el uso. El alcance de este análisis dependerá y estará relacionado con las instrucciones de uso.

Los procedimientos analíticos usados deben ser adecuadamente validados.

B1. Presentación de las muestras

Se tomarán todas las precauciones necesarias para garantizar que se tienen en cuenta las características físicas de las muestras de estudio y se tomarán todas las medidas necesarias, tales como enfriar y/o colocar las muestras en envases cerrados, para garantizar que se reducen al

mínimo los efectos de los cambios en los estados físicos, tales como sublimación, evaporación o fusión. Todas estas precauciones deben ir destinadas a proporcionar la mínima interferencia con la irradiación de las muestras de estudio. También se deberán considerar las posibles interacciones entre las muestras y cualquier material utilizado para los envases o para la protección general de la muestra, y dichas interferencias se eliminarán siempre que no sean relevantes para la realización del estudio.

Siempre que sea posible, cuando se analicen las muestras del medicamento fuera del acondicionamiento primario, estas deberán presentarse en una forma similar a las condiciones mencionadas para el IFA. Las muestras deberán colocarse de forma que se ofrezca la máxima área de exposición a la fuente de luz. Por ejemplo, los comprimidos, cápsulas, etc. se extenderán en una única capa.

Si no es posible la exposición directa (por ej., debido a la oxidación de un medicamento), la muestra debería colocarse en un envase transparente inerte protector adecuado (por ej., cuarzo).

Si se necesita analizar el fármaco en el acondicionamiento inmediato o en el comercial, las muestras se colocarán horizontalmente o transversalmente con respecto a la fuente de luz, lo que proporcione la exposición más uniforme de las muestras. Cuando se analicen envases de gran volumen, puede que sea necesario realizar algunos ajustes de las condiciones del análisis (por ej., envases para dispensación).

B2. Análisis de las muestras

Al final del período de exposición, las muestras se deben examinar para detectar cualquier cambio en las propiedades físicas (por ej., aspecto, claridad o color de la solución, disolución/disgregación en formas farmacéuticas, tales como cápsulas, etc.) y para valoración y análisis de los productos de degradación mediante un método adecuadamente validado para los posibles productos originados en los procesos de degradación fotoquímica.

Cuando se analizan muestras de polvo, la toma de muestras debe garantizar que en los análisis individuales se utiliza una fracción representativa. En el caso de medicamentos en formas farmacéuticas orales sólidas, el análisis se realizará en una mezcla de tamaño apropiado de, por ejemplo, 20 comprimidos o cápsulas. Consideraciones similares en cuanto a la toma de muestras, tales como la homogeneización o la solubilización de la muestra completa, se aplican a

otros materiales que pueden no ser homogéneos tras la exposición (por ej., cremas, pomadas, suspensiones, etc.). Si en el análisis se utilizan controles oscuros, el análisis de la muestra expuesta debería realizarse simultáneamente con la muestra protegida usada como control oscuro.

B3. Análisis de los resultados

Dependiendo del alcance del cambio, podría ser necesario un etiquetado o acondicionamiento especial con el fin de mitigar la exposición a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los estudios confirmatorios para determinar si el cambio debido a la exposición a la luz es aceptable, es importante considerar los resultados obtenidos en otros estudios de estabilidad con el fin de garantizar que el medicamento estará dentro de las especificaciones propuestas durante el período de validez.

C. ANEXO - Actinometría química de la quinina

A continuación, se presentan los detalles de un procedimiento actinométrico para el control de la exposición a una lámpara fluorescente que emite en el UV cercano (basado en un estudio de la FDA/Instituto Nacional de Normas y Tecnología). Este mismo procedimiento se puede usar para otras fuentes de luz/sistemas actinométricos, aunque cada sistema actinométrico debería calibrarse para la fuente de luz utilizada.

Preparar una cantidad suficiente de una solución acuosa de monoclóhidrato de quinina dihidrato al 2 por ciento peso/volumen (disolver calentando si es necesario).

Opción 1

Añadir 10 mililitros (ml) de la solución a una ampolla incolora de 20 ml, cerrar herméticamente

y usar como muestra. Por otro lado, añadir 10 ml de la solución a una ampolla incolora de 20 ml (véase nota 1), cerrar herméticamente, envolver en una lámina de aluminio para protegerla completamente de la luz y usar esta como control. Exponer la muestra y el control a la fuente de luz durante un número adecuado de horas.

Después de la exposición, determinar las absorbancias de la muestra (AT) y del control (Ao) a 400 nm usando una longitud de recorrido de 1 centímetro (cm). Calcular el cambio en la absorbancia, $\Delta A = AT - Ao$. La duración de la exposición debe ser suficiente como para garantizar un cambio en la absorbancia de al menos 0,9.

Opción 2

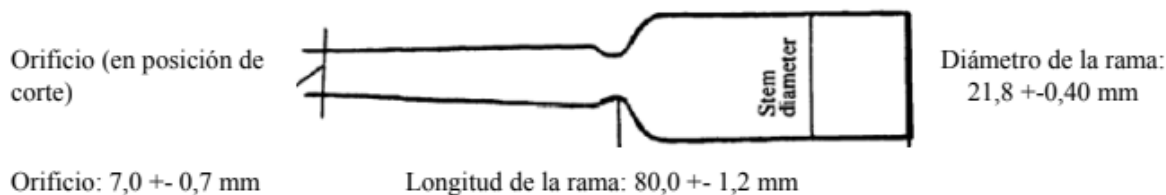
Llenar una celda de cuarzo de 1 cm y usar como muestra. Por otro lado, llenar una celda de 1 cm de cuarzo, envolver con una lámina de aluminio para protegerla completamente de la luz y usar esta como control.

Exponer la muestra y el control a la fuente de luz durante un número adecuado de horas. Después de la exposición, determinar las absorbancias de la muestra (AT) y del control (Ao) a 400 nm. Calcular el cambio en la absorbancia, $\Delta A = AT - Ao$. La duración de la exposición debe ser suficiente como para garantizar un cambio en la absorbancia de al menos 0,5.

Se pueden usar configuraciones de acondicionamiento alternativas si están adecuadamente validadas.

Se pueden usar actinómetros químicos alternativos validados.

Nota 1: Forma y Dimensiones (Véase la Norma de la industria japonesa (JIS) R3512 (1974) para las especificaciones de una ampolla).



ANEXO II

DISEÑO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA CASOS EXTREMOS (BRACKETING) Y MATRICES (MATRIXING)

1. Generalidades

El Anexo tiene como objetivo brindar recomendaciones sobre el diseño de estudios del análisis de casos extremos (bracketing) y el análisis mediante matrices (matrixing) a los estudios de estabilidad.

Un diseño de estudio completo es aquel en el que se analizan muestras para cada combinación

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

de todos los factores de diseño en todos los intervalos. Un diseño reducido es aquel en el que no se analizan todas las muestras de cada combinación de factores en todos los momentos. Un diseño reducido puede ser una alternativa adecuada a un diseño completo cuando intervienen múltiples factores de diseño.

Cualquier diseño reducido debe tener la capacidad de predecir adecuadamente el período de reanálisis o la vida útil. Antes de considerar un diseño reducido, deben evaluarse y justificarse determinados supuestos. Debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de establecer un período de reanálisis o una vida útil más cortos que los que podrían derivarse de un diseño completo debido a la menor cantidad de datos recopilados.

En el transcurso de un estudio de diseño reducido, puede considerarse la posibilidad de cambiar a un estudio completo o a un diseño menos reducido si se aporta una justificación y se siguen los principios de los diseños completos y los diseños reducidos. Sin embargo, deberán realizarse los ajustes adecuados en el análisis estadístico, cuando corresponda, para tener en cuenta el aumento del tamaño de la muestra como resultado del cambio. Una vez cambiado el diseño, deberán realizarse análisis completos o menos reducidos durante los intervalos restantes del estudio de estabilidad.

2. Aplicabilidad de los diseños reducidos

Los diseños reducidos pueden aplicarse al estudio de estabilidad de la mayoría de los tipos de medicamentos, aunque debe proporcionarse una justificación adicional para ciertos sistemas complejos de administración de fármacos en los que existe un gran número de interacciones potenciales fármaco-dispositivo. Para el estudio de IFAs, el análisis mediante matrices tiene una utilidad limitada y el análisis de casos extremos no suele ser aplicable.

La posibilidad de aplicar el análisis de casos extremos o el análisis mediante matrices depende de las circunstancias, tal como se menciona más adelante. El uso de cualquier diseño reducido debe justificarse. En algunos casos, la condición descrita en este Anexo es justificación suficiente para su uso, mientras que en otros casos, se debe proporcionar una justificación adicional. El tipo y nivel de justificación en cada uno de estos casos dependerá de los datos de apoyo disponibles. La variabilidad de los datos y la estabilidad del producto, como demuestran los datos de apoyo, deben tenerse en cuenta cuando se aplique un diseño mediante matrices.

El análisis de casos extremos y el análisis mediante matrices son diseños reducidos basados en principios diferentes. Por lo tanto, el uso conjunto de análisis de casos extremos y de análisis mediante matrices debe ir precedido de una cuidadosa consideración y justificación científica.

3. Análisis de casos extremos (Bracketing)

El bracketing es el diseño del estudio de estabilidad de tal manera que sólo las muestras en los extremos de ciertos factores de diseño (por ejemplo, dosificación, tamaño del recipiente y/o llenado) se analizan en todos los intervalos como en un diseño completo. El diseño supone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos probados.

El uso de un diseño de análisis de casos extremos no se consideraría apropiado si no se puede demostrar que las dosificaciones o los tamaños y/o llenados de los envases seleccionados para los análisis son realmente los extremos.

3.1 Factores de diseño

Los factores de diseño son variables (por ejemplo, dosificación, tamaño del recipiente y/o llenado) que deben evaluarse en el diseño de un estudio por su efecto en la estabilidad del producto.

3.1.a Dosificación

El análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios con múltiples concentraciones (dosificaciones) de formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a (1) cápsulas de diferente concentración fabricadas con diferentes tamaños a partir de la misma mezcla de polvos, (2) comprimidos de diferentes concentraciones fabricados comprimiendo cantidades variables de del mismo granulado, y (3) soluciones orales de diferentes concentraciones con formulaciones que sólo difieren en excipientes menores (por ejemplo, colorantes, aromatizantes).

Si se justifica, el análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios con múltiples concentraciones cuando las cantidades relativas de fármaco y excipientes cambian en una formulación. Dicha justificación puede incluir la demostración de perfiles de estabilidad comparables entre las diferentes concentraciones de los lotes clínicos o de desarrollo.

En los casos en que se utilicen diferentes excipientes en las distintas concentraciones, por lo

general no se debe aplicar el análisis de casos extremos.

3.1.b Tamaños y/o llenados de los envases

El sistema de análisis de casos extremos puede aplicarse a estudios del mismo envase en los que varía el tamaño del envase o el llenado, mientras que el otro permanece constante. Sin embargo, si se considera un diseño de análisis de casos extremos en el que varían tanto el tamaño del envase como el llenado, no se debe suponer que los envases más grande y más pequeño representan los extremos de todas las configuraciones de envasado. Se debe tener cuidado de seleccionar los extremos comparando las diversas características del envase que puedan afectar a la estabilidad del producto. Estas características incluyen el espesor de la pared del envase, la geometría, la relación superficie/volumen, la relación espacio de cabeza/volumen, la tasa de permeación de vapor de agua o la tasa de permeación de oxígeno por unidad de dosificación o unidad de volumen de llenado, según proceda.

Con justificación, se puede aplicar el análisis de casos extremos a los estudios de un mismo envase primario, cuando el secundario es diferente. La justificación podría incluir un análisis de las tasas de permeación relativas de los

envases realizado mediante diseño de casos extremos.

3.2 Consideraciones de diseño y riesgos potenciales

Si después de iniciar los estudios, ya no se espera que uno de los extremos sea comercializado, se puede mantener el diseño del estudio para avalar los sistemas intermedios dentro de los casos extremos. Debe establecerse el compromiso de realizar estudios de estabilidad sobre los extremos comercializados después de la aprobación.

Antes de aplicar un diseño de casos extremos, se debe evaluar su efecto en el período de reanálisis o en la estimación de la vida útil. Si se demuestra que la estabilidad de los extremos es diferente, la vida útil de los productos intermedios no debe ser superior a la del extremo menos estable.

3.3 Ejemplo de diseño

En la Tabla 1 se presenta un ejemplo de diseño de análisis de casos extremos. Este ejemplo se basa en un medicamento disponible en tres concentraciones y tres tamaños de envase. En este ejemplo de polietileno de alta densidad de 15 ml y 500 ml representan realmente los extremos. Los lotes de cada combinación seleccionada en cada intervalo, como en un diseño completo.

TABLA 1: Ejemplo de diseño de casos extremos

Dosificación		50 mg			75 mg			100 mg		
Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tamaño de envase	15 mL	A	A	A				A	A	A
	100 mL									
	500 mL	A	A	A				A	A	A

A: muestra analizada.

4. Análisis mediante matrices (Matrixing)

El análisis mediante matrices es el diseño de un programa de estabilidad de forma que un subconjunto seleccionado del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores se someta a análisis en un momento determinado. En un momento posterior, se analizará otro subconjunto de muestras para todas

las combinaciones de factores. El diseño supone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento dado. Las diferencias en las muestras de un mismo medicamento deben identificarse, por ejemplo, como diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del mismo envase y

posiblemente, en algunos casos, diferentes envases.

Cuando el envase secundario contribuye a la estabilidad del medicamento, el análisis mediante matrices debe realizarse en el envase secundario.

Cada condición de almacenamiento debe tratarse por separado bajo su propio diseño de matriz. El diseño mediante matrices no debe realizarse a todos los atributos de análisis. Sin embargo, se pueden aplicar diseños alternativos de matrices para diferentes atributos de análisis si se justifican.

4.1 Factores de diseño

Los diseños mediante matrices pueden aplicarse a dosificaciones con formulaciones idénticas o estrechamente relacionadas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a (1) cápsulas de diferentes concentraciones fabricadas con diferentes tamaños a partir de la misma mezcla de polvos, (2) comprimidos de diferentes concentraciones fabricados comprimiendo diferente granulación, y (3) soluciones orales de diferentes concentraciones con formulaciones que difieren sólo en excipientes menores (por ejemplo, colorantes o aromatizantes).

Otros ejemplos de factores de diseño que pueden realizarse mediante matrices incluyen lotes fabricados mediante el mismo proceso y equipo, y tamaños de envases y/o llenados en el mismo envase.

Con justificación, los diseños matriciales pueden aplicarse, por ejemplo, a diferentes concentraciones en las que cambien las cantidades relativas de IFA y excipientes o cuando se utilicen diferentes excipientes o a diferentes envases.

Por lo general, la justificación debe basarse en datos de apoyo. Por ejemplo, para matrices considerando dos envases diferentes, los datos justificativos podrían ser similares tasas de permeabilidad al vapor de agua o de protección contra la luz. Como alternativa, se pueden aportar datos que demuestran que el medicamento no se ve afectado por el oxígeno, la humedad o la luz.

4.2 Consideraciones sobre el diseño

Un diseño mediante matriz debe equilibrarse en la medida de lo posible para que cada combinación de factores se pruebe en la misma medida a lo largo de la duración prevista del estudio y hasta el último intervalo antes de la presentación. Sin embargo, debido a que se recomienda realizar análisis completos en determinados intervalos, como se explica más adelante, puede ser difícil lograr un equilibrio

completo en un diseño en el que los intervalos son mediante matrices.

En un diseño en el que los intervalos son matriciales, todas las combinaciones de factores seleccionadas deben probarse en los intervalos inicial y final, mientras que sólo determinadas fracciones de las combinaciones designadas deben probarse en cada intervalo intermedio.

Si no se dispone de datos completos a largo plazo para la vida útil propuesta para su revisión antes de la aprobación, todas las combinaciones seleccionadas de lote, dosificación, tamaño del envase y llenado, entre otras cosas, también deberán probarse a los 12 meses o en el último punto temporal antes de la presentación.

Además, se deberá disponer de datos de al menos tres momentos, incluido el inicial, para cada lote seleccionado, para cada combinación seleccionada durante los primeros 12 meses del estudio. Para matrices en condiciones de almacenamiento acelerado o intermedio, se debe tener cuidado de asegurar que los análisis se realicen en un mínimo de tres momentos, incluyendo el inicial y el final, para cada combinación seleccionada.

Cuando se aplique una matriz sobre factores de diseño, si una dosificación o tamaño de envase y/o envase y/o llenado ya no se destina a la comercialización, los análisis de estabilidad de esa dosificación o tamaño de envase y/o llenado pueden continuar para respaldar las otras dosificaciones o tamaños de envase y/o llenado en el diseño.

4.3 Ejemplos de diseño

En la Tabla 2 se muestran ejemplos de diseños matriciales en intervalos para un medicamento en dos concentraciones (S1 y S2) se muestran en la Tabla 2. Los términos "reducción a la mitad" y "reducción a un tercio" se refieren a la estrategia de reducción aplicada inicialmente al diseño completo del estudio. Por ejemplo, una "reducción a la mitad" elimina inicialmente uno de cada dos intervalos del diseño del estudio completo y una "reducción a un tercio" elimina uno de cada tres. En los ejemplos mostrados en la Tabla 2, las reducciones son inferiores a la mitad y a un tercio debido a la inclusión de análisis completos de todas las combinaciones de factores en algunos intervalos, como se comenta en la sección 2.4.2. Estos ejemplos incluyen análisis completos en los intervalos inicial, final y a los 12 meses. Por lo tanto, la reducción final es inferior a la mitad (24/48) o a un tercio (16/48), y en realidad es de 15/48 o 10/48, respectivamente.

Tabla 2: Ejemplos de diseños de matrices en intervalos para un medicamento con dos dosificaciones

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

"Reducción a la mitad"

Tiempo (meses)		0	3	6	9	12	18	24	36
Dosificación	D1	Lote 1	A	A		A	A		A
		Lote 2	A	A		A	A		A
		Lote 3	A		A		A		A
	D2	Lote 1	A		A			A	A
		Lote 2	A	A		A	A		A
		Lote 3	A		A			A	A

A: muestra analizada.

"Reducción a un tercio"

Tiempo (meses)		0	3	6	9	12	18	24	36
Dosificación	D1	Lote 1	A	A		A	A		A
		Lote 2	A	A	A		A		A
		Lote 3	A		A	A	A	A	A
	D2	Lote 1	A		A	A	A	A	A
		Lote 2	A	A		A		A	A
		Lote 3	A	A	A		A		A

A: muestra analizada.

En los cuadros 3a y 3b figuran ejemplos adicionales de diseños de matrices para un medicamento con tres concentraciones y tres tamaños de envase en los cuadros 3a y 3b. La Tabla 3a muestra un diseño mediante matrices en intervalos solamente y la Tabla 3b muestra un

diseño mediante matrices en puntos y factores. En el cuadro 3a se prueban todas las combinaciones de lote, dosificación y envase, mientras que en la Tabla 3b, algunas combinaciones de lote, dosificación y tamaño del envase.

3a: "Matriz sobre intervalos"

Dosificación		D1			D2			D3		
Tamaño de envase		A	B	C	A	B	C	A	B	C

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Lote 1	A1	A2	A3	A2	A3	A1	A3	A1	A2
Lote 2	A2	A3	A1	A3	A1	A2	A1	A2	A3
Lote 3	A3	A1	A2	A1	A2	A3	A2	A3	A1

3b: “Matriz sobre intervalos y factores”

Dosificación	D1			D2			D3		
Tamaño de envase	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	A1	A2		A2		A1		A1	A2
Lote 2		A3	A1	A3	A1		A1		A3
Lote 3	A3		A2		A2	A3	A2	A3	

Referencias:

Intervalos (meses)	0	3	6	9	12	18	24	36
A1	A		A	A	A	A	A	A
A2	A	A		A	A		A	A
A3	A	A	A		A	A		A

D1, D2 y D3 representan las diferentes dosificaciones. A, B y C representan los diferentes tamaños de envases. A = muestra analizada.

4.4 Aplicabilidad y grado de reducción

Lo siguiente debe tenerse en cuenta cuando se contemple un diseño mediante matriz:

- conocimiento de la variabilidad de los datos
- estabilidad esperada del producto
- disponibilidad de datos de apoyo
- diferencias de estabilidad del producto dentro

de un factor o entre factores

y/o

- número de combinaciones de factores en el estudio

En general, un diseño matricial es aplicable si los datos de apoyo indican una estabilidad predecible del producto. El diseño matricial es apropiado cuando los datos de apoyo muestran sólo una pequeña variabilidad. Sin embargo, cuando los datos de apoyo muestran variabilidad, debe justificarse estadísticamente un diseño matricial. Si los datos de apoyo muestran una gran variabilidad, no debe aplicarse un diseño matricial.

Una justificación estadística podría basarse en una evaluación del diseño matricial propuesto con respecto a su poder para detectar diferencias entre

factores en las tasas de degradación o su precisión en la estimación de la vida útil.

Si se considera aplicable un diseño matricial, el grado de reducción que puede lograrse a partir de un diseño completo depende del número de combinaciones de factores que se evalúen. Cuantos más factores se asocien a un producto y más niveles haya en cada factor, mayor será el grado de reducción que pueda considerarse. Sin embargo, cualquier diseño reducido debe tener la capacidad de predecir adecuadamente la vida útil del medicamento.

4.5 Riesgo potencial

Debido a la reducida cantidad de datos recopilados, un diseño matricial sobre factores distintos de los intervalos suele tener menos precisión en la estimación de la vida útil y produce una vida útil más corta que el diseño completo correspondiente. Además, un diseño matricial de este tipo puede tener una potencia insuficiente para detectar determinados efectos principales o de interacción, lo que conduce a una agrupación incorrecta de los datos de diferentes factores de diseño durante la estimación de la vida

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

útil. Si se produce una reducción excesiva del número de combinaciones de factores ensayadas y los datos de las combinaciones de factores ensayadas no pueden agruparse para establecer una vida útil única, puede resultar imposible estimar las vidas útiles de las combinaciones de factores que faltan.

Un diseño de estudio que se base únicamente en intervalos tendría a menudo una capacidad similar a la de un diseño completo para detectar diferencias en las tasas de cambio entre factores y establecer una vida útil fiable. Esta característica existe porque se asume la linealidad y porque los análisis completos de todas las combinaciones de factores seguirían realizándose tanto en el intervalo inicial como en el último intervalo antes de la presentación.

5. Evaluación de los datos

Los datos de estabilidad de los estudios con un diseño reducido deben tratarse de la misma manera que los datos de los estudios con un diseño completo.

ANEXO III

EVALUACIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1. Principios Generales

Este Anexo describe cuándo y cómo se puede considerar la extrapolación al proponer un período de reanálisis para un IFA o una vida útil para un medicamento que se extienda más allá del período cubierto por los datos disponibles del estudio de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo.

Aunque se esperan variaciones analíticas y de fabricación normales, es importante que el medicamento se formule con la intención de proporcionar el 100 por ciento de la cantidad de principio activo indicada en el rótulo en el momento de la liberación del lote. Si los resultados de la valoración de los lotes utilizados para respaldar la solicitud de registro son superiores al 100 por ciento de lo declarado en el rótulo en el momento de la liberación del lote, después de tener en cuenta las variaciones analíticas y de fabricación, se puede sobrestimar la vida útil propuesta en la solicitud. Por otro lado, si el resultado de la valoración de un lote es inferior al 100 por ciento de lo declarado en el rótulo en el momento de la liberación del lote, podría caer por debajo del criterio de aceptación más bajo antes del final de la vida útil propuesta.

Se debe evaluar un adecuado balance de masa. Se deben considerar los factores que pueden

causar una aparente pérdida de balance de masa, incluidos, por ejemplo, los mecanismos de degradación y la capacidad indicativa de estabilidad y la variabilidad inherente de los procedimientos analíticos.

Cada atributo debe evaluarse por separado y debe realizarse una evaluación general de los hallazgos con el fin de proponer un período de reanálisis o vida útil. El período de reanálisis o la vida útil propuesta no debe exceder el previsto para ningún atributo individual.

El árbol de decisiones en el Apéndice A describe un enfoque gradual para la evaluación de datos de estabilidad y cuándo y cuánta extrapolación se puede considerar para un período de análisis o vida útil propuesto. El Apéndice B proporciona (1) información sobre cómo analizar datos a largo plazo para los atributos de análisis cuantitativos apropiados de un estudio con un diseño multifactorial, completo o reducido, (2) información sobre cómo usar el análisis de regresión para la estimación del período de reanálisis o la vida útil, y (3) ejemplos de procedimientos estadísticos para determinar la posibilidad de combinar datos de diferentes lotes u otros factores. Los ejemplos y referencias no cubren todos los enfoques estadísticos aplicables.

En general, se puede suponer que ciertos atributos químicos cuantitativos (p. ej., valoración, productos de degradación, contenido de conservantes) para el IFA o el medicamento siguen una cinética de orden cero durante el almacenamiento a largo plazo. Los datos para estos atributos son, por lo tanto, susceptibles al tipo de análisis estadístico descrito en el Apéndice B, incluida la regresión lineal y los análisis de agrupabilidad. Aunque la cinética de otros atributos cuantitativos (p. ej., pH, disolución) generalmente no se conoce, se puede aplicar el mismo análisis estadístico, si corresponde. Los atributos cualitativos y los atributos microbiológicos no son susceptibles de este tipo de análisis estadístico.

Las recomendaciones sobre enfoques estadísticos en este Anexo no pretenden implicar que se prefiera el uso de la evaluación estadística cuando pueda justificarse que es innecesaria. Sin embargo, el análisis estadístico es necesario para respaldar la extrapolación de períodos de reanálisis o vida útil.

2. Presentación de datos

Los datos de todos los atributos deben presentarse en un formato adecuado (p. ej., tabular, gráfico, narrativo) y debe incluirse una evaluación de dichos datos en la solicitud. Los

valores de los atributos cuantitativos en todos los intervalos de tiempo deben informarse numéricamente (p. ej., valoración como porcentaje de lo declarado en el rótulo). Si se realiza análisis estadístico, el procedimiento utilizado y los supuestos que subyacen al modelo deben establecerse y justificarse. Se debe incluir un resumen tabulado del resultado del análisis estadístico y/o una presentación gráfica de los datos a largo plazo.

3. Extrapolación

La extrapolación es la práctica de usar un conjunto de datos conocido para inferir información sobre datos futuros. En la aplicación se puede proponer la extrapolación para extender el período de reanálisis o la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo, particularmente si no se observa un cambio significativo en la condición acelerada. La extrapolación de los datos de estabilidad apropiada dependerá del grado de conocimiento sobre el patrón de cambio, la bondad de ajuste de cualquier modelo matemático y la existencia de datos de apoyo relevantes. Cualquier extrapolación se debe realizar de modo que el período de reanálisis extendido o la vida útil sean válidos para un lote futuro lanzado con resultados de análisis cercanos a los criterios de aceptación de liberación.

Una extrapolación de los datos de estabilidad asume que el mismo patrón de cambio seguirá aplicándose más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. La corrección del patrón de cambio asumido es fundamental cuando se considera la extrapolación. Al estimar una línea o curva de regresión para ajustar los datos a largo plazo, los datos mismos proporcionan una verificación de la corrección del patrón de cambio supuesto, y se pueden aplicar métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de los datos a la línea supuesta o curva. No es posible tal verificación interna más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. Por lo tanto, un período de reanálisis o una vida útil otorgada sobre la base de la extrapolación siempre debe verificarse mediante datos adicionales de estabilidad a largo plazo tan pronto como estos datos estén disponibles. Se debe incluir en el protocolo para lotes de compromiso un punto de tiempo que corresponda al final del período extrapolado de reanálisis o vida útil.

4. Evaluación de datos para el período de reanálisis o la estimación de la vida útil de IFAs o medicamentos destinados a

ser almacenados a temperatura ambiente

Se debe realizar una evaluación sistemática de los datos de los estudios de estabilidad, como se ilustra en esta sección. Los datos de estabilidad para cada atributo deben evaluarse secuencialmente. Para los IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados a temperatura ambiente, la evaluación debe comenzar con cualquier cambio significativo en la condición acelerada y, si procede, en la condición intermedia, y progresar a través de las tendencias y la variabilidad de los datos a largo plazo. Se delinean las circunstancias en las que puede ser apropiada la extrapolación del período de reanálisis o de la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. En el Apéndice A se proporciona un árbol de decisiones como ayuda.

4.1 Ningún cambio significativo en condiciones aceleradas

Cuando no se produce ningún cambio significativo en la condición acelerada, el período de reanálisis o la vida útil dependerá de la naturaleza de los datos a largo plazo y acelerados.

4.1.a Datos a largo plazo y datos acelerados que evidencian pocos o ningún cambio a lo largo del tiempo y poca o ninguna variabilidad

Cuando los datos a largo plazo y los datos acelerados de un atributo evidencian pocos o ningún cambio a lo largo del tiempo y poca o ninguna variabilidad, puede ser evidente que el IFA o medicamento se mantendrá dentro de los criterios de aceptación de dicho atributo durante el período de reanálisis o el período de validez propuesto. En estas circunstancias, normalmente se considera innecesario un análisis estadístico, pero debe justificarse la omisión. La justificación puede incluir una discusión sobre el patrón de cambio o la ausencia de cambio, la relevancia de los datos acelerados, el balance de masa y/u otros datos de apoyo descritos en la Parte A para IFA o Parte B para medicamentos. Puede proponerse la extrapolación del período de reanálisis o de vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo. El período de reanálisis o la vida útil propuestos pueden ser hasta el doble del período cubierto por los datos a largo plazo, pero no deben superar en más de 12 meses dicho período.

4.1.b Datos a largo plazo o acelerados que muestran cambios en el tiempo y/o variabilidad

Si los datos a largo plazo o acelerados de un atributo muestran cambios a lo largo del tiempo

y/o variabilidad dentro de un factor o entre factores, el análisis estadístico de los datos a largo plazo puede ser útil para establecer un nuevo período de reanálisis o un período de vida útil. Cuando se observen diferencias en la estabilidad entre lotes o entre otros factores (por ejemplo, resistencia, tamaño del envase y/o llenado) o combinaciones de factores (por ejemplo, resistencia por tamaño del envase y/o llenado) que impidan combinar los datos, el período de reanálisis o vida útil propuestos no deberán exceder del período más corto soportado por cualquier lote, otro factor o combinación de factores. Alternativamente, cuando las diferencias se atribuyen fácilmente a un factor particular (por ejemplo, la resistencia), se pueden asignar diferentes períodos de validez a diferentes niveles dentro del factor (por ejemplo, diferentes resistencias). Debe proporcionarse una discusión para abordar la causa de las diferencias y la importancia global de tales diferencias en el producto. Puede proponerse una extrapolación más allá del período cubierto por los datos a largo plazo; sin embargo, el alcance de la extrapolación dependerá de si los datos a largo plazo para el atributo son susceptibles de análisis estadístico.

- Datos no susceptibles de análisis estadístico.

Cuando los datos a largo plazo no puedan someterse a un análisis estadístico, pero se aportan datos justificativos pertinentes, el período de reanálisis o la vida útil propuesto podrá ser hasta una vez y media el período cubierto por los datos a largo plazo, pero no deberá ser superior a 6 meses. Los datos justificativos pertinentes incluyen datos satisfactorios a largo plazo de lotes de desarrollo que (1) estén hechos con una formulación estrechamente relacionada con, (2) fabricados a menor escala que, o (3) envase similar al de los lotes de estabilidad primarios.

- Datos susceptibles de análisis estadístico

Si los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico, pero no se realiza ningún análisis, el alcance de la extrapolación deberá ser el mismo que cuando los datos no son susceptibles de análisis estadístico. Sin embargo, si se realiza un análisis estadístico, puede ser apropiado proponer un nuevo período de reanálisis o de vida útil de hasta el doble, pero no más de 12 meses después, del período cubierto por los datos a largo plazo, cuando la propuesta está respaldada por el resultado del análisis y los datos de apoyo pertinentes.

4.2 Cambio significativo en condiciones aceleradas

Cuando se produzca un cambio significativo* en la condición acelerada, el período de reanálisis o la vida útil dependerá del resultado de los análisis de estabilidad en la condición intermedia, así como en la condición a largo plazo.

*Nota: Los siguientes cambios físicos pueden producirse en la condición acelerada y no se considerarán cambios significativos que requieran análisis intermedios si no hay ningún otro cambio significativo:

- ablandamiento de un supositorio que está diseñado para fundirse a 37°C, si el punto de fusión está claramente demostrado,

- incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de una cápsula de gelatina o de un comprimido recubierto de gelatina si el fallo puede atribuirse inequívocamente a la reticulación.

Sin embargo, si se produce la separación de fases de una forma farmacéutica semisólida en la condición acelerada, deben realizarse análisis en la condición intermedia. También deberán tenerse en cuenta los posibles efectos de interacción para establecer que no hay ningún otro cambio significativo.

4.2.a Ausencia de cambios significativos en la condición intermedia

Si no se produce ningún cambio significativo en la condición intermedia, puede proponerse la extrapolación más allá del período cubierto por los datos a largo plazo; sin embargo, el alcance de la extrapolación dependerá de si los datos a largo plazo para el atributo son susceptibles de análisis estadístico.

- Datos no susceptibles de análisis estadístico

Cuando los datos a largo plazo de un atributo no son susceptibles de análisis estadístico, el período de reanálisis o la vida útil propuestos pueden ser de hasta 3 meses más allá del período cubierto por los datos a largo plazo, si están respaldados por datos justificativos pertinentes.

- Datos susceptibles de análisis estadístico

Cuando los datos a largo plazo de un atributo son susceptibles de análisis estadístico, pero no se realiza ningún análisis, el alcance de la extrapolación debe ser el mismo que cuando los datos no son susceptibles de análisis estadístico. Sin embargo, si se realiza un análisis estadístico, el período de reanálisis o de vida útil propuesto puede ser hasta una vez y media el período cubierto por los datos a largo plazo, pero no debe

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

ser superior a 6 meses, siempre que esté respaldado por un análisis estadístico y los datos de apoyo pertinentes.

4.2.b Cambio significativo en la condición intermedia

Cuando se produzca un cambio significativo en la condición intermedia, el período de reanálisis o la vida útil propuestos no deberán superar el período cubierto por los datos a largo plazo. Además, podría exigirse un período de reanálisis o de vida útil inferior al período cubierto por los datos a largo plazo.

5. Evaluación de datos para estimar el período de reanálisis o la vida útil de IFAs o medicamentos destinados a almacenarse a temperatura inferior a la ambiente

5.1 IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en condiciones de refrigeración

Los datos procedentes de IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados refrigerados deben evaluarse de acuerdo con los mismos principios descritos en la sección 4 para los IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados a temperatura ambiente, excepto cuando se indique explícitamente en la sección siguiente. El árbol de decisiones del apéndice A puede servir de ayuda.

5.1.a Ausencia de cambios significativos en condiciones aceleradas

Cuando no se produzca ningún cambio significativo en la condición acelerada, puede proponerse la extrapolación del período de reanálisis o de la vida útil más allá del período cubierto por los datos a largo plazo, basándose en los principios expuestos en la sección 4.1, con la salvedad de que el alcance de la extrapolación debe ser más limitado.

Si los datos a largo plazo y acelerados muestran pocos cambios a lo largo del tiempo y poca variabilidad, el período de reanálisis o el período de vida útil propuesto puede ser hasta una vez y media, pero no debe ser superior a 6 meses, el período cubierto por los datos a largo plazo normalmente sin el apoyo de un análisis estadístico.

Cuando los datos a largo plazo o acelerados evidencian cambios a lo largo del tiempo y/o variabilidad, el período de reanálisis o la vida útil propuesto puede ser hasta 3 meses superior al período cubierto por los datos a largo plazo si (1) los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico, pero no se realiza un análisis

estadístico, o (2) los datos a largo plazo no son susceptibles de análisis estadístico pero se proporcionan datos de apoyo pertinentes.

Cuando los datos a largo plazo o acelerados evidencian cambios a lo largo del tiempo y/o variabilidad, el período de reanálisis o la vida útil propuestos pueden ser hasta una vez y media, pero no más de 6 meses, el período cubierto por los datos a largo plazo si (1) los datos a largo plazo son susceptibles de análisis estadístico y se realiza un análisis estadístico, y (2) la propuesta está respaldada por el resultado del análisis y los datos justificativos pertinentes.

5.1.b Cambio significativo en condiciones aceleradas

Si se produce un cambio significativo entre los 3 y 6 meses en condiciones de almacenamiento acelerado, el período de reanálisis o la vida útil propuestos deben basarse en los datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Además, podría exigirse un período de reanálisis o un período de conservación más corto que el cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran variabilidad, puede ser conveniente verificar el período de reanálisis o la vida útil propuestos mediante un análisis estadístico.

Si se produce un cambio significativo en los 3 primeros meses en condiciones de almacenamiento acelerado, el período de reanálisis o el período de conservación propuestos deben basarse en datos a largo plazo. La extrapolación no se considera apropiada. Podría exigirse un período de reanálisis o un período de conservación más corto que el cubierto por los datos a largo plazo. Si los datos a largo plazo muestran variabilidad, puede ser apropiado verificar el período de reanálisis o la vida útil propuestos mediante un análisis estadístico. Además, debe incluirse un análisis del efecto de las variaciones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta (por ejemplo, durante el transporte o la manipulación). Esta discusión puede apoyarse, si procede, con análisis adicionales en un solo lote de el IFA o medicamento en las condiciones aceleradas durante un período inferior a 3 meses.

5.2 IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en condiciones de congelamiento

En el caso de IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en un freezer, el período de reanálisis o la vida útil deberán basarse en datos a largo plazo.

En ausencia de una condición de almacenamiento acelerado para los IFAs o medicamentos destinados a ser almacenados en freezer, se deben realizar análisis sobre un lote a temperatura elevada (por ejemplo, $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ o $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) durante un periodo de tiempo apropiado, para evaluar los efectos de las excursiones de corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento propuestas en la etiqueta (por ejemplo, durante el transporte o la manipulación).

5.3 IFAs o medicamentos destinados a almacenarse a temperaturas inferiores a -20°C

En el caso de IFAs o medicamentos destinados a almacenarse a temperaturas inferiores a -20°C , el período de reanálisis o la vida útil deberán basarse en datos a largo plazo y evaluarse caso por caso.

6. Enfoques estadísticos generales

Cuando proceda, deberá emplearse un método estadístico apropiado para analizar los datos de estabilidad a largo plazo en una solicitud original. El propósito de este análisis es establecer, con un alto grado de confianza, un período de reanálisis o vida útil durante el cual un atributo cuantitativo permanecerá dentro de los criterios de aceptación para todos los lotes futuros fabricados, envasados y almacenados en circunstancias similares.

En los casos en que se haya empleado un análisis estadístico para evaluar los datos a largo plazo debido a un cambio en el tiempo y/o a la variabilidad, el mismo método estadístico deberá utilizarse también para analizar los datos de los lotes de compromiso a fin de verificar o ampliar el período de reanálisis o la vida útil originalmente aprobados.

El análisis de regresión se considera un enfoque adecuado para evaluar los datos de estabilidad de un atributo cuantitativo y establecer un período de reanálisis o de vida útil. La naturaleza de la relación entre un atributo y el

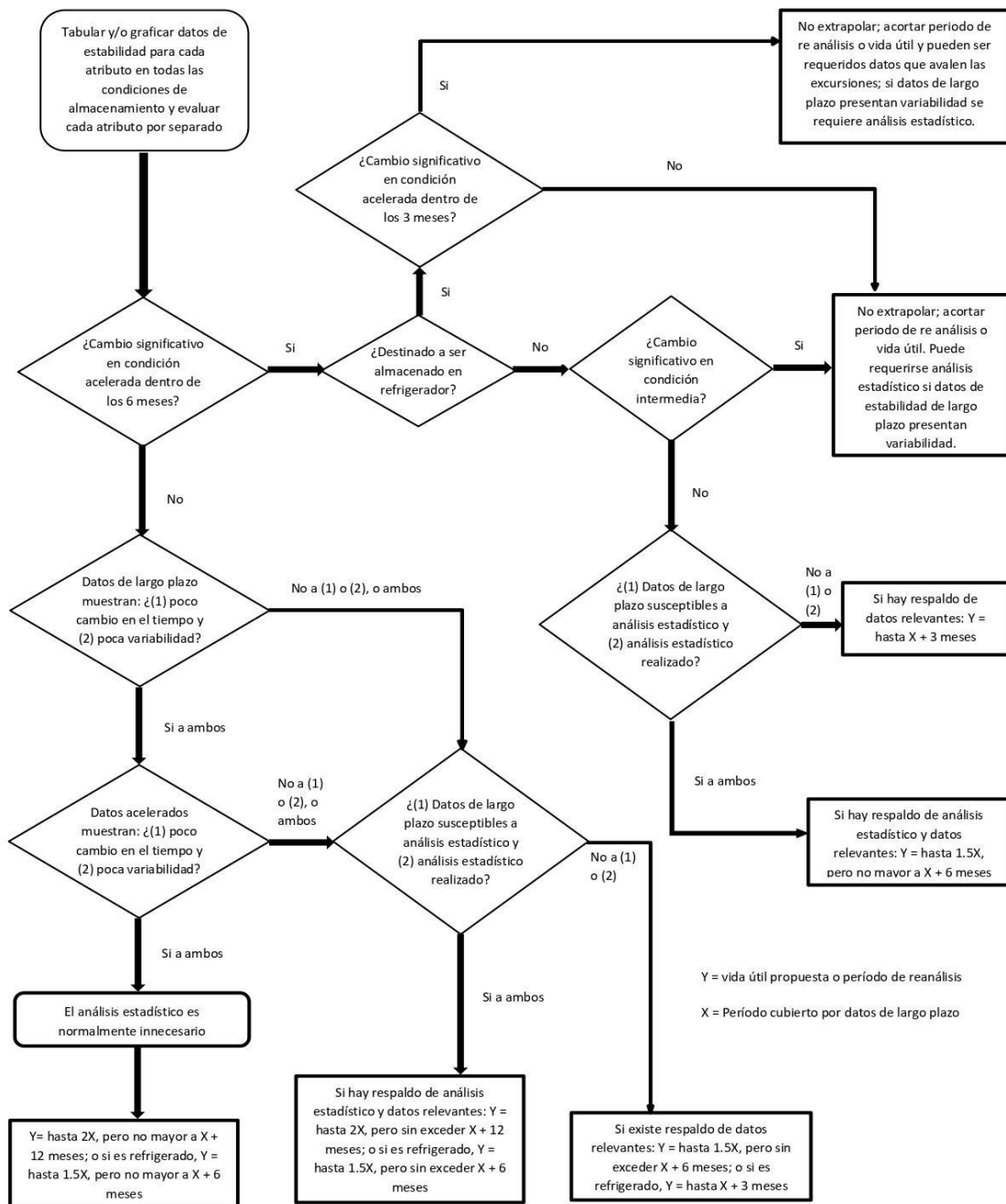
tiempo determinará si los datos deben transformarse para el análisis de regresión lineal. La relación puede representarse mediante una función lineal o no lineal en una escala aritmética o logarítmica. En algunos casos, una regresión no lineal puede reflejar mejor la verdadera relación.

Un enfoque adecuado para estimar el período de reanálisis o la vida útil consiste en analizar un atributo cuantitativo (por ejemplo, valoración, productos de degradación) determinando el momento más temprano en el que el límite de confianza del 95 por ciento para la media se cruza con el criterio de aceptación propuesto.

En el caso de un atributo que se sabe que disminuye con el tiempo, el límite de confianza del 95 por ciento inferior unilateral debe compararse con el criterio de aceptación. En el caso de un atributo que se sabe que aumenta con el tiempo, el límite superior unilateral de confianza del 95 por ciento debe compararse con el criterio de aceptación. En el caso de un atributo que pueda aumentar o disminuir, o cuya dirección de cambio no se conozca, deberán calcularse límites de confianza del 95% de dos lados y compararse con los criterios de aceptación superior e inferior.

El método estadístico utilizado para el análisis de datos debe tener en cuenta el diseño del estudio de estabilidad para proporcionar una inferencia estadística válida para el período de reanálisis o la vida útil estimados. El enfoque descrito anteriormente puede utilizarse para estimar el período de reanálisis o la vida útil para un solo lote o para múltiples lotes cuando los datos se combinan tras un análisis estadístico adecuado. En el Apéndice B de la ICH Q1E se incluyen ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos de estabilidad procedentes de estudios de diseño simple o multifactorial, completo o reducido.

APÉNDICE A



APÉNDICE B

Ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos de estabilidad

La regresión lineal, las pruebas de agrupamiento y el modelado estadístico, que se describen a continuación, son ejemplos de métodos y procedimientos estadísticos que se pueden usar en el análisis de datos de estabilidad

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

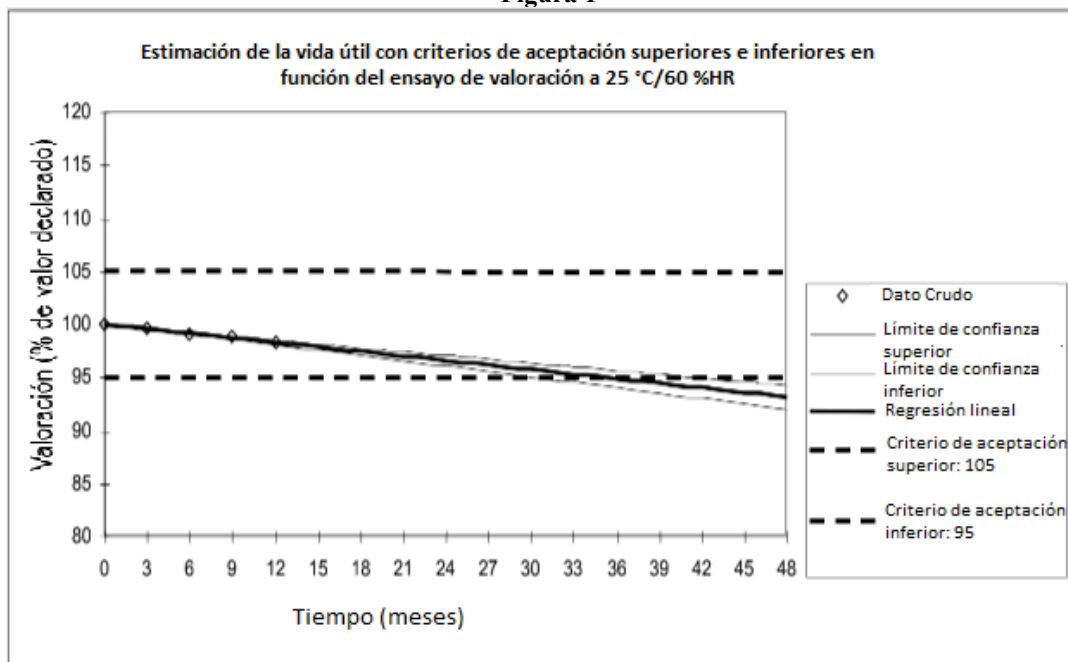
que son susceptibles de análisis estadístico para un atributo cuantitativo para el cual existe un criterio de aceptación propuesto.

B1. Análisis de datos para un solo lote

En general, la relación entre ciertos atributos cuantitativos y el tiempo se supone que es lineal.

La Figura 1 muestra la línea de regresión para el ensayo de valoración de un medicamento con criterios de aceptación superior e inferior del 105 % y el 95 % de lo declarado en la etiqueta, respectivamente, con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24 meses.

Figura 1

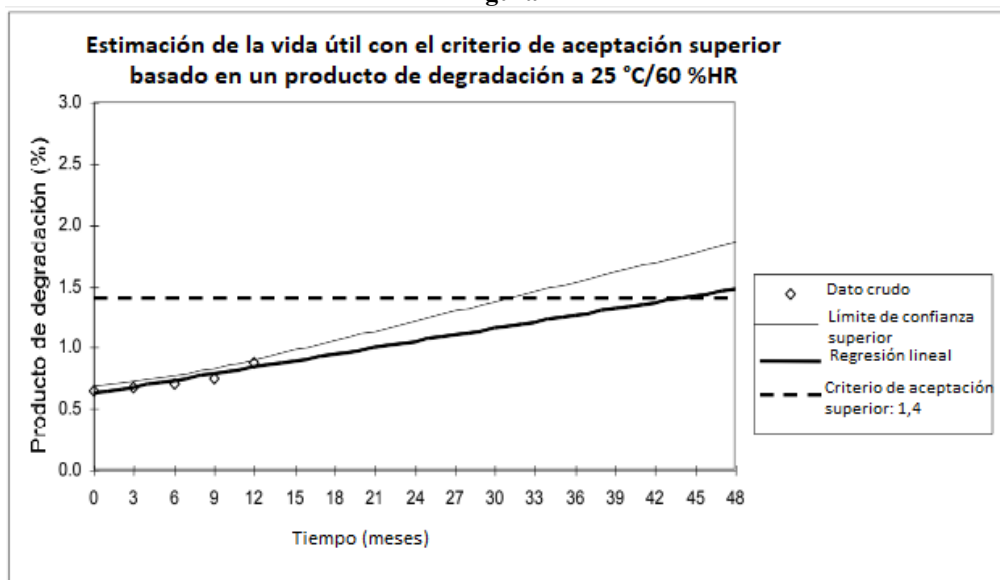


En este ejemplo, se aplican límites de confianza bilaterales del 95 por ciento para la media porque no se sabe de antemano si el ensayo aumentará o disminuirá con el tiempo (p. ej., en el caso de un producto de base acuosa envasado en envase semipermeable). El límite de confianza inferior se cruza con el criterio de aceptación inferior a los 30 meses, mientras que el límite de confianza superior no se cruza con el criterio de aceptación superior hasta más tarde. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses puede respaldarse con el análisis estadístico del ensayo, siempre que se sigan las recomendaciones de las Secciones 4 y 5 del Anexo.

Cuando se analizan datos para un atributo con solo un criterio de aceptación superior o inferior, se recomienda el límite de confianza del 95 por

ciento unilateral correspondiente para la media. La Figura 2 muestra la línea de regresión para un producto de degradación en un medicamento con 12 meses de datos a largo plazo y una vida útil propuesta de 24 meses, donde el criterio de aceptación es no más del 1,4 por ciento. El límite superior unilateral de confianza del 95 por ciento para la media se cruza con el criterio de aceptación a los 31 meses. Por lo tanto, la vida útil propuesta de 24 meses puede respaldarse mediante un análisis estadístico de los datos del producto de degradación, siempre que se sigan las recomendaciones de las Secciones 4 y 5 del Anexo.

Figura 2



Si se utiliza el enfoque anterior, se puede esperar que el valor medio del atributo cuantitativo (p. ej., valoración, productos de degradación) permanezca dentro de los criterios de aceptación hasta el final del período de reanálisis o la vida útil en un nivel de confianza del 95 por ciento.

El enfoque descrito anteriormente se puede utilizar para estimar el período de reanálisis o la vida útil de un solo lote, lotes individuales o lotes múltiples cuando se combinan después de las pruebas estadísticas apropiadas descritas en las Secciones B.2 a B.5.

B2. Análisis de datos para estudios de diseño completo de un factor

Para un IFA o un medicamento disponible en una sola concentración y un solo tamaño y/o llenado de envase, el período de reanálisis o la vida útil generalmente se estima en función de los datos de estabilidad de un mínimo de tres lotes. Cuando se analizan datos de tales estudios de diseño completo, un sólo lote y de un factor, se pueden considerar dos enfoques estadísticos.

- El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todos los lotes respaldan el período de reanálisis propuesto o la vida útil.
- El objetivo del segundo enfoque, la prueba de agrupabilidad o poolability (concepto estadístico que permite combinar los resultados de varios lotes), es determinar si los datos de diferentes

lotes se pueden combinar para una estimación general de un solo período de reanálisis o vida útil.

B.2.1 Evaluar si todos los lotes son compatibles con el período de reanálisis propuesto o la vida útil

El objetivo de este enfoque es evaluar si los períodos estimados de reanálisis o la vida útil de todos los lotes son más largos que los propuestos. Primero se deben estimar los períodos de reanálisis o la vida útil de los lotes individuales utilizando el procedimiento descrito en la Sección B.1 con intersecciones individuales, pendientes individuales y el error cuadrático medio combinado calculado a partir de todos los lotes. Si cada lote tiene un período de repetición de prueba estimado o una vida útil más larga que la propuesta, el período de repetición de prueba o la vida útil propuesta generalmente se considerará apropiado, siempre que se siga la guía para la extrapolación en las Secciones 4 y 5 del Anexo. Generalmente no es necesario realizar pruebas de agrupabilidad (poolability) o identificar el modelo más reducido. Sin embargo, si uno o más de los períodos de reanálisis o vida útil estimados son más cortos que los propuestos, se pueden realizar pruebas de agrupamiento (poolability) para determinar si los lotes se pueden combinar para estimar un período de reanálisis o vida útil más largos.

Alternativamente, el enfoque anterior se puede tomar durante el proceso de agrupación descrito en la Sección B.2.2. Si se encuentra que las líneas

de regresión para los lotes tienen una pendiente común y los períodos de reanálisis o la vida útil estimados basados en la pendiente común y las intersecciones individuales son todos más largos que el período de reanálisis o la vida útil propuestos, generalmente no hay necesidad de continuar probar las intersecciones para agrupamiento (poolability).

B.2.2 Pruebas de agrupabilidad (poolability) de lotes

B.2.2.1 Análisis de covarianza

Antes de agrupar los datos de varios lotes para estimar un período de reanálisis o vida útil, se debe realizar una prueba estadística preliminar para determinar si las líneas de regresión de diferentes lotes tienen una pendiente común y una intersección de tiempo cero común. Se puede emplear el análisis de covarianza (ANCOVA), donde el tiempo se considera la covariable, para probar las diferencias en las pendientes y las intersecciones de las líneas de regresión entre lotes. Cada una de estas pruebas debe realizarse utilizando un nivel de significación de 0,25 para compensar el bajo poder esperado del diseño debido al tamaño de muestra relativamente limitado en un estudio de estabilidad típico.

Si la prueba rechaza la hipótesis de igualdad de pendientes (es decir, si hay una diferencia significativa de pendientes entre lotes), no se considera adecuado combinar los datos de todos los lotes. Los períodos de repetición de la prueba o la vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad se pueden estimar aplicando el enfoque descrito en la Sección B.1 utilizando intersecciones individuales y pendientes individuales y el error cuadrático medio combinado calculado a partir de todos los lotes. Se debe elegir la estimación más corta entre los lotes como el período de reanálisis o la vida útil para todos los lotes.

Si la prueba rechaza la hipótesis de la igualdad de las intersecciones pero no rechaza que las pendientes sean iguales (es decir, si hay una diferencia significativa en las intersecciones pero ninguna diferencia significativa en las pendientes entre los lotes), los datos se pueden combinar con el propósito de estimar la pendiente común. Los períodos de reanálisis o la vida útil de los lotes individuales en el estudio de estabilidad deben estimarse aplicando el enfoque descrito en la Sección B.1, utilizando la pendiente común y las intersecciones individuales. Se debe elegir la estimación más corta entre los lotes como el

período de reanálisis o la vida útil para todos los lotes.

Si las pruebas de igualdad de pendientes e igualdad de intersecciones no dan como resultado un rechazo a un nivel de significación de 0,25 (es decir, si no hay una diferencia significativa en la pendiente y las intersecciones entre los lotes), se pueden combinar los datos de todos los lotes. Se puede estimar un solo período de reanálisis o vida útil a partir de los datos combinados utilizando el enfoque descrito en la Sección B.1 y aplicado a todos los lotes. El período estimado de reanálisis o la vida útil de los datos combinados suele ser más largo que el de los lotes individuales porque el ancho de los límites de confianza para la media se estrechará a medida que aumente la cantidad de datos cuando se combinen los lotes.

Las pruebas de agrupación (poolability) descritas anteriormente se deben realizar en el orden correcto, de modo que los términos de pendiente se prueben antes que los términos de intersección. El modelo más reducido (es decir, pendientes individuales, pendiente común con intersecciones individuales o pendiente común con intersecciones comunes, según corresponda) se puede seleccionar para la estimación del período de reanálisis o de la vida útil.

B.2.2.2 Otros métodos

Se pueden utilizar procedimientos estadísticos distintos a los descritos anteriormente en el período de reanálisis o en la estimación de la vida útil. Por ejemplo, si es posible decidir por adelantado la diferencia aceptable en la pendiente o en el período medio de reanálisis o la vida útil entre lotes, se puede utilizar un procedimiento apropiado para evaluar la equivalencia en la pendiente o en el período medio de reanálisis o la vida útil para determinar la agrupabilidad de datos. Sin embargo, dicho procedimiento debe definirse, evaluarse y justificarse prospectivamente y, cuando corresponda, discutirse con la autoridad reguladora. Un estudio de simulación puede ser útil, si corresponde, para demostrar que las propiedades estadísticas del procedimiento alternativo seleccionado son apropiadas.

B.3 Análisis de datos para estudios multifactoriales de diseño completo

La estabilidad del medicamento podría diferir hasta cierto punto entre las diferentes combinaciones de factores en un estudio multifactorial de diseño completo. Se pueden considerar dos enfoques al analizar tales datos.

- El objetivo del primer enfoque es determinar si los datos de todas las combinaciones de factores respaldan la vida útil propuesta.
- El objetivo del segundo enfoque, la prueba de agrupabilidad (poolability), es determinar si los datos de diferentes combinaciones de factores se pueden combinar para una estimación general de una sola vida útil.

B.3.1 Evaluar si todas las combinaciones de factores respaldan la vida útil propuesta.

El objetivo de este enfoque es evaluar si la vida útil estimada de todas las combinaciones de factores es más larga que la propuesta. Se debe construir un modelo estadístico que incluya todos los factores y combinaciones de factores apropiados, como se describe en la Sección B.3.2.2.1, y se debe estimar la vida útil para cada nivel de cada factor y combinación de factores.

Si todas las vidas útiles estimadas por el modelo original son más largas que la vida útil propuesta, se considera innecesaria la creación de un modelo adicional y la vida útil propuesta generalmente será adecuada siempre que se siga la orientación de las Secciones 4 y 5 del Anexo. Si una o más de las vidas útiles estimadas no llegan a la vida útil propuesta, se puede emplear la construcción de modelos como se describe en la Sección B.3.2.2.1. Sin embargo, se considera innecesario identificar el modelo final antes de evaluar si los datos respaldan la vida útil propuesta. La vida útil se puede estimar en cada etapa del proceso de construcción del modelo, y si todas las vidas útiles en cualquier etapa son más largas que la propuesta, se consideran innecesarios nuevos intentos de reducir el modelo.

Este enfoque puede simplificar el análisis de datos de un estudio de estabilidad multifactorial complicado en comparación con el análisis de datos descrito en la Sección B.3.2.2.1.

B.3.2 Pruebas de agrupabilidad (poolability)

Los datos de estabilidad de diferentes combinaciones de factores no deben combinarse a menos que estén respaldados por pruebas estadísticas de agrupabilidad (poolability).

B.3.2.1 Pruebas de agrupabilidad (poolability) del factor de lote únicamente

Si cada combinación de factores se considera por separado, los datos de estabilidad pueden probarse para determinar la agrupabilidad de los lotes únicamente, y la vida útil para cada combinación de factores puede estimarse por

separado aplicando el procedimiento descrito en la Sección B.2. Por ejemplo, para un medicamento disponible en dos concentraciones y cuatro tamaños de envase, se pueden analizar ocho conjuntos de datos de las combinaciones de 2x4 de concentración y tamaño y, en consecuencia, se deben estimar ocho vidas útiles separadas. Si se desea una sola vida útil, la vida útil estimada más corta entre todas las combinaciones de factores debería convertirse en la vida útil del producto. Sin embargo, este enfoque no aprovecha los datos disponibles de todas las combinaciones de factores, lo que generalmente da como resultado una vida útil más corta que el enfoque de la Sección B.3.2.2.

B.3.2.2 Pruebas de agrupabilidad de todos los factores y combinaciones de factores

Si los datos de estabilidad se prueban para la agrupabilidad de todos los factores y combinaciones de factores y los resultados muestran que los datos se pueden combinar, generalmente se puede obtener una vida útil única más larga que la estimada en base a las combinaciones de factores individuales. La vida útil es más larga porque el ancho de los límites de confianza para la media será más estrecho a medida que aumente la cantidad de datos cuando se combinan lotes, concentraciones, tamaños y/o llenado de envases, etc.

B.3.2.2.1 Análisis de covarianza

El análisis de covarianza se puede emplear para probar la diferencia en las pendientes y las intersecciones de las líneas de regresión entre factores y combinaciones de factores. El propósito del procedimiento es determinar si los datos de múltiples combinaciones de factores pueden combinarse para la estimación de una sola vida útil.

El modelo estadístico completo debe incluir los términos de intersección y pendiente de todos los efectos principales y efectos de interacción y un término que refleje el error aleatorio de medición. Si se puede justificar que las interacciones de orden superior son muy pequeñas, generalmente no hay necesidad de incluir estos términos en el modelo. En los casos en que los resultados analíticos en el momento inicial se obtengan de la forma de dosificación terminada antes de su envasado, el término de intercepción del envase puede excluirse del modelo completo porque los resultados son comunes entre los diferentes tamaños y/o llenado del envase.

Las pruebas de agrupabilidad deben especificarse para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los factores y las combinaciones de factores. En general, las pruebas de combinación deben realizarse en el orden correcto, de modo que los términos de la pendiente se prueben antes que los términos del intercepto y los efectos de interacción se prueben antes que los efectos principales. Por ejemplo, las pruebas pueden comenzar con la pendiente y luego los términos de intersección de la interacción de mayor orden, y continuar con la pendiente y luego los términos de intersección de los efectos principales simples. El modelo más reducido, obtenido cuando se encuentra que todos los términos restantes son estadísticamente significativos, se puede utilizar para estimar la vida útil.

Todas las pruebas deben llevarse a cabo usando niveles apropiados de significancia. Se recomienda utilizar un nivel de significación de 0,25 para términos relacionados con lotes y un nivel de significación de 0,05 para términos no relacionados con lotes. Si las pruebas de agrupabilidad muestran que los datos de diferentes combinaciones de factores se pueden combinar, la vida útil se puede estimar de acuerdo con el procedimiento descrito en la Sección B.1 utilizando los datos combinados.

Si las pruebas de agrupabilidad muestran que los datos de ciertos factores o combinaciones de factores no deben combinarse, se puede aplicar cualquiera de las dos alternativas: (1) se puede estimar una vida útil separada para cada nivel de los factores y de las combinaciones de factores restantes en el modelo; o (2) se puede estimar una sola vida útil en base a la vida útil estimada más corta entre todos los niveles de factores y combinaciones de factores restantes en el modelo.

B.3.2.2.2 Otros métodos

Se pueden aplicar procedimientos estadísticos alternativos a los descritos anteriormente. Por ejemplo, se puede utilizar un procedimiento apropiado para evaluar la equivalencia en la pendiente o en la vida útil media para determinar la capacidad de agrupación de los datos. Sin embargo, dicho procedimiento debe definirse prospectivamente, evaluarse, justificarse adecuadamente y, cuando corresponda, discutirse con la autoridad reguladora. Un estudio de simulación puede ser útil, si corresponde, para demostrar que las propiedades estadísticas del procedimiento alternativo seleccionado son apropiadas.

B.4 Análisis de datos para estudios de diseño de análisis de casos extremos (Bracketing)

Los procedimientos estadísticos descritos en la Sección B.3 se pueden aplicar al análisis de los datos de estabilidad obtenidos de un estudio de diseño de análisis de casos extremos. Por ejemplo, para un medicamento disponible en tres concentraciones (S1, S2 y S3) y tres tamaños de envase (P1, P2 y P3) y estudiado de acuerdo con un diseño de casos extremos donde solo los dos extremos de los tamaños de envase (P1 y P3), se obtendrán seis conjuntos de datos de las combinaciones de dosificación-tamaño 3x2. Los datos se pueden analizar por separado para cada una de las seis combinaciones para la estimación de la vida útil de acuerdo con la Sección B.3.2.1, o se pueden probar para combinar antes de la estimación de la vida útil de acuerdo con la Sección B.3.2.2.

El diseño de casos extremos asume que la estabilidad de las dosificaciones o tamaños intermedios está representada por la estabilidad en los extremos. Si el análisis estadístico indica que la estabilidad de las dosificaciones o tamaños extremos es diferente, las dosificaciones o tamaños intermedios no deben considerarse más estables que el extremo menos estable. Por ejemplo, si se descubre que P1 del diseño de casos extremos anterior es menos estable que P3, la vida útil de P2 no debe exceder la de P1. No se debe considerar ninguna interpolación entre P1 y P3.

B.5 Análisis de datos para estudios de diseño de análisis mediante matrices (matrixing)

Un diseño mediante matrices tiene solo una fracción del número total de muestras analizadas en cualquier momento específico. Por lo tanto, es importante asegurarse de que todos los factores y combinaciones de factores que pueden tener un impacto en la estimación de la vida útil se hayan probado adecuadamente. Para una interpretación significativa de los resultados del estudio y la estimación de la vida útil, se deben hacer y justificar ciertas suposiciones. Por ejemplo, debería ser válida la suposición de que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras. Además, si el diseño no está equilibrado, algunos factores o interacciones de factores podrían no ser estimables. En adición, para que los diferentes niveles de combinaciones de factores se puedan agrupar, se debe suponer que las interacciones de

los factores de orden superior son insignificantes. Debido a que generalmente es imposible probar estadísticamente la suposición de que los términos de orden superior son insignificantes, se debe usar un diseño mediante matrices sólo cuando sea razonable suponer que estas interacciones son realmente muy pequeñas, según los datos de respaldo.

El procedimiento estadístico descrito en la Sección B.3 se puede aplicar al análisis de los datos de estabilidad obtenidos de un estudio de diseño mediante matrices. El análisis estadístico debe identificar claramente el procedimiento y los supuestos utilizados. Por ejemplo, se deben establecer los supuestos que subyacen al modelo en el que los términos de interacción son despreciables. Si se realiza una prueba preliminar con el fin de eliminar las interacciones de los factores del modelo, se debe proporcionar y justificar el procedimiento utilizado. Debe indicarse el modelo final en el que se basará la estimación de la vida útil. La estimación de la vida útil se debe realizar para cada uno de los términos restantes en el modelo. El uso de un diseño mediante matrices puede dar como resultado una vida útil estimada más corta que la resultante de un diseño completo.

Cuando se combinan diseños de casos extremos y mediante matrices, se puede aplicar el procedimiento estadístico descrito en la Sección B.3.

GLOSARIO

Las siguientes definiciones se proporcionan a los fines de facilitar la interpretación del presente capítulo.

Análisis de casos extremos (Bracketing)

El diseño de un programa de estabilidad de tal manera que sólo las muestras en los extremos de ciertos factores de diseño, por ejemplo, resistencia, tamaño del envase, se prueban en todos los intervalos como en un diseño completo. El diseño supone que la estabilidad de cualquier nivel intermedio está representada por la estabilidad de los extremos probados. Cuando diferentes dosificaciones van a ser analizadas, el análisis de casos extremos es aplicable si la composición de estas es idéntica o muy similar entre ellas (por ejemplo, para una gama de comprimidos fabricados con diferentes pesos de compresión de una granulación básica similar, o diferentes dosificaciones de cápsulas fabricadas llenando diferentes pesos de relleno con la misma composición básica). El análisis de casos

extremos puede aplicarse a diferentes tamaños de envases o a diferentes llenados en el mismo envase.

Análisis mediante matrices (Matrixing)

El diseño de un programa de estabilidad de forma que un subconjunto seleccionado del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores se analice en un momento determinado. En un momento posterior, se analiza otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores. El diseño supone que la estabilidad de cada subconjunto de muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras en un momento dado. Las diferencias en las muestras para el mismo medicamento deben identificarse como, por ejemplo, que abarcan diferentes lotes, diferentes concentraciones, diferentes tamaños del mismo envase.

Balance de masa

El proceso de sumar el valor del resultado de valoración y los niveles de productos de degradación para ver en qué medida se aproximan al 100% del valor inicial, teniendo debidamente en cuenta el margen de error analítico.

Datos de apoyo

Datos distintos de los procedentes de estudios de estabilidad, que respaldan los procedimientos analíticos, el período de reanálisis o la vida útil propuestos y las indicaciones de conservación de la etiqueta. Dichos datos incluyen (1) datos de estabilidad sobre los lotes piloto de la ruta sintética del IFA, lotes de materiales a pequeña escala, formulaciones en investigación no propuestas para su comercialización, formulaciones relacionadas y medicamento presentado en envases primarios y secundarios distintos de los propuestos para su comercialización; (2) información relativa a los resultados de los análisis en los envases; y (3) otras justificaciones científicas.

Degradación forzada

Estudios realizados para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el IFA o medicamento. Son aquellos que se llevan a cabo para degradar deliberadamente la muestra. Estos estudios, que se pueden llevar a cabo en la fase de desarrollo de los principios activos, se usan para evaluar la fotosensibilidad global del material para fines de desarrollo del método y/o para la elucidación de la vía de degradación.

Envase

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

La suma de los componentes que contienen y protegen la forma farmacéutica. Incluye los componentes del envase primario y los componentes del envase secundario, si estos últimos están destinados a proporcionar una protección adicional al medicamento.

Envase impermeable

Recipiente que proporciona una barrera permanente al paso de gases o disolventes, por ejemplo, tubos de aluminio sellados para semisólidos, ampollas de vidrio selladas para soluciones.

Envase primario

Es la parte constituyente del acondicionamiento que está en contacto directo con el IFA o el medicamento e incluye cualquier etiquetado apropiado.

Envase secundario

Es la combinación del acondicionamiento primario y de otro acondicionamiento secundario como una caja de cartón.

Envase semipermeable

Envases que permiten el paso del disolvente, generalmente agua, evitando la pérdida de soluto. El mecanismo para el transporte del solvente ocurre por absorción en la superficie de un envase, difusión a través de la mayor parte del material del envase y desorción de la otra superficie. El transporte es impulsado por un gradiente de presión parcial. Los ejemplos de contenedores semipermeables incluyen bolsas de plástico y bolsas semirrígidas de polietileno de baja densidad (LDPE) para parenterales de gran volumen (LVP) y ampollas, botellas y viales de LDPE.

Especificación

Una especificación se define como una lista de análisis referidos a procedimientos analíticos y los correspondientes criterios de aceptación los cuales son límites numéricos, rangos u otros criterios para los textos escritos. Se establece así un conjunto de criterios para los cuales el material debe mostrar conformidad y se considera aceptable para el uso.

Estudios confirmatorios

Son aquellos que se llevan a cabo para establecer las características de fotoestabilidad en condiciones normalizadas. Estos estudios se utilizan para identificar las medidas de precaución necesarias en la fabricación o formulación y si es necesario un acondicionamiento resistente y/o

etiquetado especial para mitigar la exposición a la luz. Para los estudios confirmatorios, el lote(s) se debe seleccionar de acuerdo con la selección del lote para los análisis a largo plazo y en condiciones aceleradas que se describen en la Guía original.

Estudios de estabilidad

Estudios a largo plazo y acelerados (e intermedios) realizados en lotes pilotos y/o de compromiso de acuerdo con un protocolo de estabilidad prescrito para establecer o confirmar el periodo de reanálisis de un IFA o la vida útil de un medicamento.

Estudios en condiciones aceleradas

Estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o cambio físico de un IFA o medicamento mediante el uso de condiciones de almacenamiento exageradas como parte de los estudios de estabilidad. Los datos de estos estudios, además de los estudios de estabilidad a largo plazo, pueden utilizarse para evaluar los efectos químicos a más largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, como podría ocurrir durante el transporte. Los resultados de los estudios de acelerados no siempre predicen los cambios físicos.

Estudios en Condiciones intermedias

Estudios realizados a 30°C/65% HR y diseñados para aumentar moderadamente la tasa de degradación química o los cambios físicos de un IFA o medicamento destinado a ser almacenado a largo plazo a 25°C.

Estudios en Condiciones a largo plazo

Estudios de estabilidad en las condiciones de almacenamiento recomendadas para el periodo de reanálisis o vida útil propuesto (o aprobado) para el etiquetado.

Excipiente

Todo aquello que no sea el principio activo de la forma farmacéutica.

Forma farmacéutica

Tipo de medicamento (por ejemplo, comprimido, cápsula, solución, crema) que contiene un IFA, pero no necesariamente, en asociación con excipientes.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)

Sustancia farmacéutica no formulada que puede formularse posteriormente con excipientes para producir la forma farmacéutica.

Lote piloto

Un lote de un IFA o medicamentos fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo y que simula el que se aplicará a un lote a gran escala de producción. Para formas sólidas de dosificación oral, una escala piloto es generalmente, como mínimo, una décima parte de la de una escala de producción completa o 100,000 tabletas o cápsulas, lo que sea mayor.

Lote primario

Un lote de un IFA o medicamento utilizado en un estudio de estabilidad, del cual se envían datos de estabilidad en una solicitud de registro con el fin de establecer un período de reevaluación o vida útil, respectivamente. Un lote primario de un IFA debe ser al menos un lote a escala piloto. Para un medicamento, dos de los tres lotes deben ser al menos lotes a escala piloto, y el tercer lote puede ser más pequeño si es representativo con respecto a los pasos críticos de fabricación. Sin embargo, un lote piloto puede ser un lote de producción.

Lote productivo

Un lote de un IFA o medicamento fabricado a escala de producción mediante el uso de equipos de producción en una instalación de producción como se especifica en la solicitud.

Lotes de compromiso

Lotes de producción de un IFA o medicamento para los cuales se inician o completan estudios de estabilidad posteriores a la aprobación a través de un compromiso asumido en la solicitud de registro.

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.

Período de reanálisis

El período de tiempo durante el cual se espera que el IFA permanezca dentro de su especificación y, por lo tanto, pueda usarse en la fabricación de un medicamento determinado, siempre que el IFA se haya almacenado en las condiciones definidas. Después de este período, un lote de IFA destinada a su uso en la fabricación de un medicamento debe volver a someterse a

análisis para verificar que cumple con la especificación y luego usarse inmediatamente. Para la mayoría de los IFAs biotecnológicos/biológicos que se sabe que son lábiles, es más apropiado establecer una vida útil que un período de reanálisis. Lo mismo puede ser cierto para ciertos antibióticos.

Pruebas de Estrés

Estudios realizados para dilucidar la estabilidad intrínseca del principio activo o evaluar el efecto de condiciones severas en el medicamento. Estas pruebas son parte de la estrategia de desarrollo y normalmente se llevan a cabo en condiciones más severas que las que se utilizan para las pruebas aceleradas. Dichos estudios incluyen pruebas de fotoestabilidad (Anexo I) y pruebas específicas en ciertos productos (por ejemplo, inhaladores de dosis medida, cremas, emulsiones, productos líquidos acuosos refrigerados).

Tolerancias de las condiciones de almacenamiento

Las variaciones aceptables de temperatura y humedad relativa de las instalaciones de almacenamiento para estudios de estabilidad. El equipo debe ser capaz de controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los márgenes definidos en esta directriz. La temperatura y la humedad reales (cuando estén controladas) deberán vigilarse durante el almacenamiento de estabilidad. Los picos de corta duración debidos a la apertura de las puertas de la instalación de almacenamiento se aceptan como inevitables. Deberá tenerse en cuenta el efecto de las variaciones debidas a fallos del equipo y notificarse si se considera que afectan a los resultados de estabilidad. Las variaciones que superen las tolerancias definidas durante más de 24 horas deben describirse en el informe del estudio y evaluarse su efecto.

Vida útil

El período de tiempo durante el cual se espera que un medicamento permanezca dentro de la especificación de vida útil aprobada, siempre que se almacene en las condiciones definidas en la etiqueta del envase.

Zonas climáticas

Las cuatro zonas del mundo que se distinguen por sus condiciones climáticas anuales predominantes características. Se basa en el concepto descrito por W. Grimm (DrugsMade in Germany, 28:196-202, 1985 y 29:39-47, 1986).

1092. MÉTODOS ALTERNATIVOS AL USO DE ANIMALES CON FINES REGULATORIOS

El objetivo del presente documento es intensificar las actividades que permitan definir estrategias para reemplazar o minimizar el uso de animales de experimentación con fines regulatorios, considerando las implicancias éticas, sociales, políticas, científicas, industriales y legislativas asociadas.

La obligación ética hacia los animales que pueden ser empleados durante etapas de desarrollo y/o control de productos farmacéuticos, sustenta las bases de los principios éticos de toda actividad que esté asociada con su utilización.

El desarrollo de un producto farmacéutico requiere de estudios para garantizar un uso seguro de los mismos. Alguno de ellos, como consecuencia de la complejidad en su proceso de producción o de sus características químicas, tales como, productos biológicos, biotecnológicos, radiofarmacéuticos, requieren actualmente el empleo de animales de experimentación para garantizar su seguridad, calidad y eficacia en humanos.

Considerando este panorama, surge a partir de ello, el concepto de métodos alternativos al uso de animales de laboratorio, para referirse a pruebas, técnicas, herramientas, estrategias y otras aproximaciones que contribuyen con su implementación a evitar o disminuir el sufrimiento animal.

Los métodos alternativos al uso de animales de laboratorio involucran tres potenciales abordajes, que constituyen el Principio de las 3Rs *:

- a. Refinamiento o mejora de los métodos que emplean animales de experimentación
- b. Reducción del número de animales empleados en una experimentación específica
- c. Reemplazo de la experimentación con animales por otros organismos de menor complejidad evolutiva en la escala zoológica o tejidos o células que no los empleen

Es imperativo que la aplicación de cada uno de estos abordajes garantice una validez operacional y científica de los resultados obtenidos.

El término Refinamiento hace referencia a los métodos que pueden minimizar el dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero en los animales de laboratorio, promoviendo su bienestar e impactando positivamente en la calidad de los

datos experimentales obtenidos a partir de ellos. El enriquecimiento ambiental que permite que los animales tengan un comportamiento característico de la especie en su alojamiento, el uso apropiado de programas de anestesia y analgesia, contar con personal calificado y entrenado para realizar las actividades pertinentes a la experimentación en curso, son algunos ejemplos del alcance del concepto de refinamiento.

El término Reducción hace alusión a las diferentes aproximaciones que permitan emplear una menor cantidad de animales de experimentación sin afectar la validez científica del resultado. La reducción puede abordarse desde tres niveles diferentes, el Intra, Supra o Extra experimental. Maximizar la información obtenida por cada individuo experimental, emplear una especie animal relevante para proveer de información fidedigna en el marco del estudio, emplear diseños estadísticos apropiados para optimizar los resultados experimentales obtenidos cumplimentan un nivel intraexperimental. El entrenamiento del personal involucrado en la experimentación, los procesos de revisión ética de dicha experimentación obedecen a un nivel Supra Experimental, mientras que el Extra experimental no está relacionado directamente con el ensayo, pero la complementa, armonizando normas e implementando buenas prácticas.

El término Reemplazo refiere a aquellas estrategias que permitan reemplazar de manera completa o parcial el uso de animales de experimentación. El reemplazo parcial puede estar asociado a la utilización de algunos animales que, basados en el pensamiento científico del momento, pertenecen a una menor escala evolutiva tales como los nematodos, amebas, dípteros del género *Drosophila*, entre otros. Por otra parte, pueden describirse diferentes herramientas que solas o en combinación pueden lograr un Reemplazo completo de los animales de experimentación. Desde esta perspectiva, pueden describirse diferentes sistemas:

- a. Sistemas *in vitro* usando tejidos, células aisladas o partes de ellas.
- b. Sistemas *in chemico* basados en enfoques bioquímicos, empleando macromoléculas sintéticas como sustituto para el estudio de potenciales blancos de toxicidad.
- c. Sistemas *in silico* utilizando modelos computacionales y matemáticos que

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

relacionan estructura con la actividad biológica.

- d. Uso de tecnologías ómicas, tales como transcriptómica, proteómica y metabolómica, que, a diferencia del estudio de una molécula aislada, permite el estudio de interacciones más complejas en sistemas biológicos.
- e. Métodos de extrapolación (Read-Across) que infieren características de un grupo químico no analizado pero similar a otro grupo de compuestos químicos estudiado previamente.
- f. Ensayos clínicos en humanos empleando voluntarios para comprobar tolerancia y eficacia.

GLOSARIO

In chemico estos ensayos evalúan la capacidad de reacción entre una sustancia y moléculas orgánicas, con el fin de estimar una actividad biológica, tal como toxicidad entre otras

In vitro del latín ‘en vidrio’ se refiere a una técnica que permite realizar un experimento en un ambiente controlado y fuera de un organismo vivo.

In silico aplica al uso de modelado y simulación por computadoras como herramienta predictiva con el fin de optimizar e identificar características funcionales tales como toxicidad, en etapas tempranas de desarrollo.

* (1) Russell W, Burch R. (1959) *The Principles of Humane Experimental Technique*.
(2) de Boo J., Hendriksen C (2005) ATLA 33, 369-377
(3) Eskes (2019) Ann Ist Super Sanità 55 (4): 400-404

1094. NANOTECNOLOGÍA APLICADA EN ESPECIALIDADES MEDICINALES

INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es el estudio y desarrollo de sistemas en escala nanométrica mediante el control de la forma y el tamaño de los materiales. Dicha definición abarca:

a) materiales o productos terminados diseñados para tener al menos una dimensión exterior, o una estructura interna o superficie en el rango de nanoescala (aproximadamente 1 nm a 100 nm).

b) materiales o productos terminados diseñados para exhibir propiedades o fenómenos, incluyendo las propiedades físicas o químicas o efectos biológicos, que son atribuibles a su(s) dimensión(es) asociados a la aplicación de la nanotecnología, aunque estas dimensiones se encuentren fuera del rango de escala nanométrica, hasta un micrómetro (1.000 nm).

Dentro de la nanotecnología, el campo de la nanomedicina comprende a los materiales diseñados en escala nanométrica cuya estructura le confiere propiedades terapéuticas particulares. Las nanomedicinas incluyen productos nanofarmacéuticos (plataforma de liberación de principios activo), nanodiagnósticos (usados para imagen y diagnóstico), nanoteragnósticos (combinación de uso terapéutico y diagnóstico) y nanobiomateriales (usados en los implantes médicos).

Entre las categorías de productos nanotecnológicos actualmente en desarrollo, se encuentran: nanocristales, polímeros, nanoemulsiones, liposomas, micelas, lípidos nanoparticulados, nanopartículas proteicas, conjugados poliméricos con proteínas, entre otros.

El diseño de productos farmacéuticos a escala nanométrica requiere de procesos de elaboración adecuados para tal fin. Pequeñas diferencias en las etapas del proceso de fabricación y/o formulación pueden conducir a cambios en las interacciones específicas entre el nano-objeto y las células, la solubilidad, el grado de retención del principio activo en la nanopartícula, así como en el tiempo de circulación, el *clearance* y las características de distribución de los nanovehículos.

Incluso en los casos de composición aparentemente idéntica, la variación en la producción y la tecnología de control de productos y procesos puede dar lugar a diferencias de eficacia terapéutica. Por lo tanto, es de suma relevancia determinar y definir todos los pasos críticos en el proceso de elaboración y control, los cuales dependerán de las propiedades específicas de cada producto nanofarmacéutico.

En resumen, la complejidad estructural de los productos con diseño nanométrico requiere un estudio exhaustivo de sus características y

propiedades moleculares, microscópicas, físico-químicas y de performance. Asimismo, es necesaria la realización de los ensayos *in vitro* e *in vivo* para demostrar fehacientemente su eficacia y seguridad.

Dada la criticidad que poseen estos productos, los constantes avances tecnológicos en cuanto al desarrollo de nanofármacos y de las técnicas analíticas empleadas para su caracterización y control de calidad, el presente capítulo representa únicamente una introducción general al campo de las nanomedicinas.

DEFINICIONES

Nano-objeto (nanoestructura): toda estructura que presenta una, dos o tres dimensiones en escala nanométrica.

Nanopartícula: nanobjeto que presenta tres dimensiones en escala nanométrica.

Medicamentos nanotecnológicos (nanomedicina): medicamentos en los cuales el ingrediente farmacéutico activo es o está contenido en algún material cuyas propiedades físicas, químicas y/o biológicas dependen de su dimensión y forma (hasta 1 micrómetro en algún sentido del espacio físico).

Nanomaterial: refiere a materiales en el rango de escala nanométrica y a ciertos materiales que exhiben propiedades o fenómenos que dependen de alguna de sus tres dimensiones.

Plataforma de liberación (nanovehículo): soporte de diseño nanotecnológico de origen sintético o biológico asociado al ingrediente farmacéutico activo.

Producto comparador: el producto comparador de referencia, con el que se cotejará al producto similar debe poseer las siguientes características: estar autorizado originalmente en función de la evaluación de un expediente de registro completo de calidad, no clínico y clínico y que tenga un tiempo y volumen adecuado de comercialización y uso. La selección/designación del producto comparador de referencia estará a cargo de la autoridad sanitaria.

Producto nanosimilar: el producto similar deberá tener el mismo ingrediente farmacéutico activo, la misma vía de administración y la misma plataforma de liberación respecto al producto comparador de referencia.

Podrán diferir en la solución reguladora (solución buffer), conservantes, antioxidantes, excipientes siempre que los empleados cumplan la misma función que los utilizados en el producto de referencia y que no tengan un impacto negativo en la calidad, seguridad y eficacia del producto.

CLASIFICACIÓN DE NANOESTRUCTURAS

A continuación, se describen algunos de los nanomateriales mayormente empleados en el desarrollo de productos farmacéuticos nanotecnológicos.

- **Liposomas:** vesículas generadas artificialmente, compuestas por una o más bicapas lipídicas concéntricas que encierran uno o más compartimentos acuosos. Incluyen a liposomas monolamelares y multilamelares, liposomas multivesiculares, liposomas recubiertos de polímero, entre otros.
- **Micelas:** agregados de moléculas surfactantes o macromoléculas anfífilas que se autoensamblan formando una estructura núcleo-coraza, también conocido como *core-shell*, en soluciones acuosas.
- **Nanopartículas lipídicas:** se trata de nanopartículas con un núcleo lipídico sólido. Se utilizan para el transporte de drogas hidrofóbicas. Se diferencian en 4 nanoestructuras diferentes de acuerdo al tipo de lípido empleado e interacción: Nanopartículas lipídicas Sólidas (NLS), Transportadores de Lípidos Nanoestructurados (NLCs, por su nombre en inglés *Nanostructured Lipid Carriers*), Conjugados lípido-fármaco (CLF) y Nanopartícula híbrida de polímero-lípido (NPL).
- **Fármaco nanoparticulado:** son partículas del fármaco puro con un tamaño en el rango nanométrico, el cual puede encontrarse en forma cristalina (nanocristales) o amorfa.
- **Nanocristales:** son cristales con un tamaño en el rango nanométrico, compuestos al 100% por el fármaco en estado puro.
- **Nanopartículas poliméricas:** se desarrollan mediante la encapsulación de fármacos en una matriz polimérica. Los polímeros más utilizados son poli-(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polilactidas (PLA) y policaprolactona (PCL), debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad.
- **Nanoemulsiones:** son sistemas heterogéneos en el que la fase oleosa se dispersa en forma de gotas de tamaño nanométrico en una fase acuosa y se estabiliza mediante agentes emulsionantes. El sistema puede existir en forma de aceite en agua y agua en aceite.
- **Nanopartículas proteicas:** son derivadas de proteínas naturales, biodegradables, metabolizables y fácilmente susceptibles de modificaciones superficiales que permiten la unión de fármacos y ligandos dirigidos. Se han sintetizado con éxito a partir de diversas proteínas, incluidas proteínas solubles en agua (por ejemplo,

albúmina de suero humano y bovino) y proteínas insolubles (por ejemplo, zeína y gliadina).

- **Dendrímeros:** son macromoléculas con una estructura química bien definida y altamente ramificadas con un alto grado de funcionalidad superficial y versatilidad. Los fármacos pueden conjugarse covalentemente a la superficie de los dendrímeros o atraparse físicamente en el interior del núcleo.
- **Nanopartículas inorgánicas:** son nanopartículas compuestas por materiales inorgánicos (plata, oro, hierro, sílica, entre otros).
- **Nanopartículas de péptidos autoensambladas:** estas estructuras se pueden organizar aún más en nanocables, nanotubos o nanopartículas a través de su función de reconocimiento molecular.
- Entre otros tipos de nanopartículas, los cuales raramente se emplean en desarrollo para uso en nanofármacos se encuentran los nanotubos de carbono, los puntos cuánticos, nanofibras.

ENSAYOS CARACTERÍSTICOS DE ESTRUCTURA Y CONTROL DE CALIDAD

Debido a la complejidad y diversidad de estos productos, la totalidad de los ensayos requeridos para su caracterización dependerá de la estructura y propiedades del producto individual. Por lo tanto, cada uno de los productos debe ser evaluado individualmente y así establecer los ensayos a realizar a partir de su estudio.

La siguiente lista representa, de forma general, algunas de las propiedades críticas a tener en cuenta a la hora de realizar una caracterización de productos nanotecnológicos, adicionales tanto a los requerimientos establecidos por esta Farmacopea para las diferentes formas farmacéuticas como así también a las normativas vigentes de la Autoridad Sanitaria referidas a este tipo de productos:

- **Descripción y composición:** descripción de la composición de la nanomedicina incluyendo la sustancia activa, los componentes estructurales del nanomaterial y los excipientes presentes en la formulación, que indique la concentración y función de cada uno de ellos.
- **Estructura morfológica:** se deben realizar ensayos que permitan corroborar la estructura de la nanopartícula, así como otras características propias de cada nanoestructura. Las técnicas empleadas para este fin deben ser acordes a la naturaleza del material en estudio. Por ejemplo, para el análisis de estructuras liposomales, se recomienda el estudio a

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

través de microscopía electrónica, la cual debe ser complementada con diferentes ensayos espectroscópicos, de forma tal de definir inequívocamente la estructura del nanofármaco.

- **Tamaño y distribución de tamaño:** determinación del tamaño medio y parámetros indicativos de la distribución (D10, D50 y D90). Puede determinarse mediante técnicas como dispersión dinámica de la luz (DLS), microscopía electrónica, ultracentrifugación, filtración en gel, entre otras.
- **Propiedades físicas:** Determinación de la temperatura de transición de fase (en caso de corresponder), estado cristalino del material.
- **Propiedades de superficie:** la determinación de la carga superficial de la nanopartícula a través de la medición del potencial z permite predecir si los nanomateriales tenderán a formar agregados o permanecerán como partículas discretas. Cuantificación del espesor de la capa de polietilenglicol para nanoestructuras pegiladas.
- **Pureza:** deberá determinarse y establecerse límites para impurezas provenientes tanto del IFA como de los componentes estructurales del nanobjeto. Estas últimas resultan importantes para demostrar la consistencia lote a lote.
- **Propiedades de encapsulación:** en aquellas nanomedicinas en que el IFA se encuentra unido/encapsulado en el material nanoparticulado, el cálculo del cociente entre el IFA libre y el IFA encapsulado, adsorbido, adherido o disuelto resulta relevante. Para su determinación pueden utilizarse técnicas como extracción en fase sólida, cromatografía líquida, cromatografía por exclusión de tamaño, ultracentrifugación, filtración en gel, diálisis, entre otras.
- **Propiedades de unión e interacción:** estudio de la interacción del IFA con la nanopartícula, cuando corresponda, de forma de demostrar la liberación del IFA en el lugar y momento establecido.
- **Liberación del IFA/disolución:** permite evaluar la estabilidad/integridad y la performance farmacotécnica del producto. Idealmente, se debe realizar en un medio que refleje las condiciones fisiológicas/patológicas. En los métodos seleccionados debe asegurarse que el nanomaterial no interfiera en la determinación, por lo que puede resultar apropiado el uso de membranas de diálisis o difusión. Dicha evaluación podría

requerir el desarrollo de nuevos métodos de disolución/liberación.

- **Estabilidad fisicoquímica:** del producto semielaborado, del producto terminado, del producto reconstituido y de la nanopartícula vacía (cuando corresponda).
- **Ensayos *in vitro* e *in vivo* para demostrar eficacia y seguridad:** de farmacodinamia, farmacocinética, seguridad y toxicidad del producto terminado.

De corresponder, se requerirán ensayos comparativos con el producto comparador de referencia. Según la complejidad de la formulación, estos estudios comparativos podrían variar. Por otro lado, la profundidad y amplitud de los requerimientos clínicos dependerá de los resultados de los ensayos de comparabilidad de los estudios fisicoquímicos, farmacéuticos y preclínicos.

En el caso de tratarse de una formulación nanotecnológica innovadora además de la información de caracterización fisicoquímica, farmacéutica y no clínica, se solicitará el aporte de ensayos clínicos correspondientes.

1115. PROCEDIMIENTOS PARA MUESTREO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE PARTIDA, MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO Y PRODUCTOS EN TODAS LAS ETAPAS DE ELABORACIÓN

El muestreo es una de las principales etapas para asegurar la identidad y calidad de un producto a lo largo del proceso de elaboración. Se aplica sobre materias primas, materiales de partida, materiales de acondicionamiento, productos y todas aquellas situaciones en las que la evaluación o análisis de un lote o partida sea requerido. Es pasible de muestreo todo aquello que de una u otra manera forma parte de un proceso o producto.

La muestra debe ser representativa del lote, de forma tal de sacar conclusiones válidas con el nivel o grado de confianza deseado.

En este capítulo se mencionan los requisitos mínimos a cumplir para el muestreo de:

- Material de partida (materia prima): excipientes y principios activos.
- Material de acondicionamiento: primario (ampollas, frasco-ampollas, frascos, tapones, precintos, vasos dosificadores, etc.) y secundario (etiquetas, prospectos, estuches, cunas, etc.).
- Productos en todas las etapas de elaboración: producto intermedio, producto a granel, producto terminado.
- Muestras de retención.

CONSIDERACIONES GENERALES

Personal

El muestreo se debe llevar a cabo por personal capacitado de forma continua en esta área. Su formación incluye:

- Procedimientos escritos de toma de muestras y condiciones de almacenamiento hasta su análisis.
- Modalidad de trabajo en instalaciones o cabinas de muestreo.
- Técnicas y equipos para la toma de muestras.
- Planes de toma de muestra.
- Riesgos de contaminación o contaminación cruzada.
- Precauciones a tener en cuenta basado en las características de la materia prima o del producto a muestrear y al destino de las muestras.
- Rotulado, transporte y condiciones de almacenamiento de las muestras,
- Limpieza, acondicionado y rotulado de los elementos de muestreo.

- Limpieza y rotulado de las instalaciones y cabinas de muestreo.

Se debe poseer un registro del personal autorizado para el muestreo.

Rotulado

Un aspecto fundamental en el muestreo es la identificación de cada muestra y envase muestreado. La muestra debe estar rotulada de forma tal que no presente dudas sobre su origen y, en caso de ser necesario, permitir la trazabilidad. El rotulado se debe llevar a cabo en el momento del muestreo.

El envase muestreado se debe rotular, en el caso de materias primas y material de acondicionamiento, y debe contener, al menos, los siguientes datos:

- Identificación
- Lote
- Código interno
- Fecha de ingreso
- Condiciones de almacenamiento
- Precauciones
- Fecha del muestreo
- Nombre y firma de operador
- Cantidad extraída
- Número de envase/Número total de envases, si corresponde

El envase que contiene la muestra a analizar debe contener en el rótulo, al menos, los siguientes datos:

- Tipo de insumo: materia prima, material de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel, producto terminado.
- Nombre del insumo y lote.
- Cantidad muestreada.
- El número del contenedor de donde se ha recogido la muestra, si corresponde.
- Punto de muestreo, si corresponde.
- Número de muestra, en el caso de haber varias tomadas del mismo punto.
- Ensayo para el cual está destinada la muestra.
- Condiciones de almacenamiento.
- Las precauciones de manipulación, por ejemplo, aclaración en caso de ser un producto oncológico o segregado.
- Fecha del muestreo.
- Nombre y firma del operador.

Almacenamiento

La muestra se debe almacenar, hasta la finalización de los procesos de control,

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

respetando las condiciones indicadas para la materia prima, el material de acondicionamiento, el producto intermedio, el producto a granel o el producto terminado.

MUESTREO DE MATERIA PRIMA

Área de Muestreo

El área de muestreo debe cumplir con los siguientes requisitos:

- El muestreo de las materias primas se debe realizar en un área de similares características a la de fraccionamiento y que cumpla con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes.
- Debe tener las superficies interiores (paredes, suelos y techos) lisas, sin grietas, ni juntas abiertas, no deben desprender partículas y deben permitir su limpieza fácil y eficaz y, en caso de ser necesario, su desinfección.
- Debe tener infraestructura necesaria para aquellas materias primas que sean fotosensibles, higroscópicas, que requieran cadena de frío o atmósfera de nitrógeno.
- En el caso de materias primas de tipo beta-lactámicos, genotóxicos u oncológicos se deben tomar las precauciones particulares de cada caso, por ejemplo, áreas, vestimenta, elementos de muestreo dedicados. Tener la precaución de almacenar las muestras dentro de recipientes de contención apropiados.

Elementos de muestreo y recipientes

Para seleccionar el elemento de muestreo adecuado es importante definir el tipo de material o elemento a muestrear: homogéneo o heterogéneo. Si es homogéneo, material distribuido uniformemente en todo el envase, se puede utilizar, dependiendo el tamaño del envase, una cuchara, un calador de una o más bocas o un muestreador de líquidos. Si es heterogéneo, material compuesto por diferentes tamaños de partículas distribuidas no uniformemente, es indispensable utilizar un calador de tres bocas o un muestreador de líquidos que permita recolectar muestra de diferentes estratos del envase.

Los elementos de muestreo deben ser de acero inoxidable con pulido sanitario u otro material inerte. En el caso de la toma de muestra destinada a microbiología, el elemento de muestreo debe ser estéril.

En todos los casos, los recipientes a utilizar deben cumplir con las condiciones de conservación del material a muestrear. Para las muestras destinadas a análisis microbiológico, los recipientes deben ser estériles, para aquellas destinadas a ensayos de pirogenos o endotoxinas deben ser apirógenos. Para los análisis fisicoquímicos no se requieren envases

estériles; para las materias primarias fotosensibles utilizar material inactivo. Para materias primas higroscópicas utilizar envases con cierre hermético.

Es importante que todos los elementos de muestreo reutilizables posean un método de limpieza validado y un período de validez definido.

Muestreo

Antes de realizar el muestreo, el personal debe:

- Evaluar la integridad y el estado de limpieza del contenedor.
- Registrar cualquier circunstancia inesperada o inusual.
- Verificar el correcto rotulado.
- Verificar que el lote del fabricante se corresponda con el indicado en el certificado de origen.
- Verificar la cantidad de contenedores.

El muestreo se debe realizar de tal forma que se impida la contaminación del lote y la contaminación cruzada.

Durante el procedimiento de muestreo, se debe prestar atención a cualquier signo de no conformidad del material. Los signos de no uniformidad pueden incluir diferencias en los envases, en forma, tamaño o color de partículas, en sustancias sólidas cristalinas, granulares o en polvo; presencia de humedad en sustancias higroscópicas; depósitos de productos sólidos en productos líquidos o semilíquidos; y estratificación de productos líquidos.

En el caso de un líquido o una suspensión se debe homogeneizar antes de la toma de muestra.

Los sistemas de cierre (precinto, cinta adhesiva, etc.) y las etiquetas de muestreo deben permitir la detección de una apertura no autorizada.

Las muestras nunca se deben devolver al envase o contenedor original.

Plan de muestreo

Los planes de muestreo se basan en principios estadísticos y dependen de la heterogeneidad y de la variabilidad de la materia prima. Permiten la recolección de un número suficiente de muestras para proporcionar el grado de certeza deseado sin recolectar una cantidad muy alta o muy baja de muestras.

En muestras homogéneas o cuando la heterogeneidad no afecta el análisis o cuando el material proviene de una fuente conocida y confiable, se puede utilizar el plan de muestreo Nivel 1:

$$n = \sqrt{N} + 1$$

Si se sospecha de una heterogeneidad importante del material, o cuando el mismo provenga de una fuente menos confiable, se debe utilizar el plan de muestreo Nivel 2:

$$n = 1,5\sqrt{N}$$

donde N es el número total de envases que componen el lote.

Cuando el número de envases es mayor o igual a 4 aplicar el Nivel 1 ó 2 según corresponda; en el caso de ser menor a 4 se deben muestrear todos los envases. Se debe tener en cuenta que el valor n obtenido, se debe redondear al número entero superior inmediato cuando la primera cifra después de la coma es mayor o igual a 5. Por ejemplo, si $N = 10$: para el Nivel 1 $n = \sqrt{10} + 1 = 4,16$, se redondea a $n = 4$; para el Nivel 2 $n = 1,5\sqrt{10} = 4,74$, se redondea a $n = 5$.

Se puede emplear otro *Plan de muestreo* siempre que sea aprobado por el área responsable y cuando la cantidad de muestras no sea inferior a lo establecido anteriormente.

Independientemente del *Plan de muestreo*, la identidad de un lote completo de materia prima solo se puede garantizar si se toman muestras individuales de todos los envases que componen el lote y se lleva a cabo un ensayo de identidad en cada muestra. Excepcionalmente, se puede permitir tomar muestras de sólo algunos de los envases, para el ensayo de identidad del lote, cuando se haya establecido un procedimiento validado para garantizar que ningún envase individual de materia prima se haya etiquetado incorrectamente en origen. La validación tendrá en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- Naturaleza y grado de cumplimiento de los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) del fabricante, del proveedor, del medio de transporte y las condiciones de almacenamiento previo a la recepción, si corresponde, y el conocimiento que tienen éstos de los requisitos de las BPF de la industria farmacéutica.
- El sistema de Garantía de Calidad del fabricante de las materias primas: por inspecciones o estudios de tendencias de datos de control de calidad completos de las materias primas.
- Las condiciones de fabricación en las que se ha producido y controlado la materia prima.

Bajo estas premisas, es posible que se pueda aceptar un procedimiento validado que exima del ensayo de identidad de cada envase de materias primas que ingrese, en los siguientes casos:

- Procedentes de un fabricante o planta de fabricación de un único producto.

- Procedentes de un fabricante cuyo método de elaboración y de transporte haya sido calificado por Garantía de Calidad o por un organismo acreditado.

Para evaluar la calidad fisicoquímica o microbiológica de una materia prima, la muestra se puede conformar por la combinación de las muestras tomadas para los ensayos de identidad o de las resultantes del *Plan de muestreo*. Se debe definir el número de muestras individuales que se pueden mezclar para formar una muestra combinada, teniendo en cuenta la naturaleza de la materia prima, la información sobre el fabricante y la homogeneidad de la muestra combinada.

Para el control microbiológico de materias primas no obligatoriamente estériles, emplear la cantidad de muestra según se indica en 90. *Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles*.

Para el ensayo de esterilidad de materias primas estériles, emplear la cantidad de muestra según se indica en 370. *Ensayos de esterilidad*.

Para las materias primas estériles se debe registrar el momento en que se realiza la toma de muestra para la identificación de cada envase. Es aceptable la toma de muestra de materias primas estériles en forma concurrente con la elaboración del producto al que está destinado, a efectos de minimizar los riesgos asociados a las aperturas y manipulación de los envases.

La cantidad de muestra a tomar debe ser suficiente para realizar, al menos, el análisis por duplicado. En el caso de las muestras de retención se debe conservar una cantidad suficiente como para realizar tres análisis fisicoquímicos y microbiológicos completos.

MUESTREO DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO

Área de Muestreo

Material de acondicionamiento primario: se debe muestrear en un área que posea como mínimo la misma clasificación destinada a materias primas.

Material de acondicionamiento secundario: se debe muestrear en un área destinada a tal fin, apartada de la zona del depósito, sin necesidad de ser clasificada, de forma tal que se evite la contaminación cruzada.

Elementos de muestreo y recipientes

En el caso de material estéril se puede tomar como muestra una unidad completa (envase, paquete termosellado) o se puede muestrear en forma concurrente con la elaboración del producto a efectos de minimizar los riesgos

asociados a las aperturas y manipulación de los envases.

En el caso de materiales que requieren análisis microbiológicos, utilizar elementos (tijera, pinzas, etc.) y recipientes estériles.

En el caso de materiales no estériles acondicionar la muestra extraída en bolsas plásticas.

Muestreo

Antes de realizar el muestreo, el personal debe:

- Evaluar la integridad y el estado de limpieza del contenedor.
- Registrar cualquier circunstancia inesperada o inusual.
- Verificar el correcto rotulado.
- Verificar que el lote del fabricante se corresponda con el indicado en el certificado de origen.
- Verificar la cantidad de contenedores.

El muestreo se debe hacer de tal forma que se impida la contaminación del lote y la contaminación cruzada.

Durante el procedimiento de muestreo, se debe prestar atención a cualquier signo de no conformidad del material. Los signos de no uniformidad incluyen diferencias en forma, tamaño o color del material.

La característica de los sistemas de cierre (precinto, cinta adhesiva, etc.) y las etiquetas de muestreo deben permitir la detección de una apertura no autorizada.

Las muestras nunca se deben devolver al envase o contenedor original.

Plan de muestreo

En el caso del material de acondicionamiento primario y secundario, por lo general, se puede aplicar el Método de inspección por atributos, el cual consiste en examinar un insumo y clasificarlo como “conforme” o “no conforme”. La acción a tomar, aceptación o rechazo, se decide contando el número de insumos no conformes encontrados en una muestra al azar.

Es importante conocer el proceso de elaboración del material de acondicionamiento, identificar la importancia de cada uno de los parámetros a evaluar y tener en cuenta el tamaño del lote. Basado en lo anterior, se debe definir un nivel de inspección que esté asociado al tamaño del lote y al riesgo que se pueda tolerar en el muestreo. Existen tablas que definen los distintos Niveles de inspección e incluso el Tipo de inspección, ya que para un mismo Material/Elaborador el tipo de inspección puede cambiar de Normal a Estricta o a Simplificada, según el historial de resultados obtenidos y la rigurosidad que se desea para el criterio de aceptación establecido.

Para el control microbiológico de material de acondicionamiento, emplear la cantidad de muestra según se indica en 90. *Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles.*

Para el ensayo de esterilidad de material de acondicionamiento estéril, emplear la cantidad de muestra según se indica en 370. *Ensayos de esterilidad.*

Una vez definida la cantidad de unidades a muestrear, realizar la toma de muestras teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Cajas, paquetes, bultos o bobinas: seleccionar en forma aleatoria; incluir envases ubicados en la parte superior, media, inferior, derecha, izquierda, delantera y trasera del lugar de estiba.
- Envases primarios estériles: retirar una cantidad de paquetes termosellados que contengan como mínimo la cantidad de unidades a muestrear. No abrir los paquetes termosellados.
- Envases primarios de vidrio o plástico no estériles: retirar unidades siguiendo la fórmula $n = \sqrt{N} + 1$, donde N es el número de bultos o paquetes termosellados ingresados. Se debe tener en cuenta que el valor n de la fórmula se debe redondear al número entero superior inmediato cuando la primera cifra después de la coma es mayor o igual a 5. Se puede emplear otro *Plan de muestreo* siempre que sea aprobado por el área responsable y cuando la cantidad de muestras no sea inferior a lo establecido anteriormente
- Envases primarios en bobina:
 - Bobinas de aluminio y material moldeable: descartar la porción que está en contacto con el exterior.
 - Para el material al cual se le realiza el ensayo de identificación: tomar una muestra de cada una de las bobinas, a menos que el proveedor haya sido calificado y se pueda establecer un muestreo reducido.
 - Para el material que no requiere ser identificado: tomar una muestra siguiendo la fórmula $n = \sqrt{N} + 1$, donde N es el número de bobinas ingresadas. Se debe tener en cuenta que el valor n de la fórmula se debe redondear al número entero superior inmediato cuando la primera

cifra después de la coma es mayor o igual a 5.

- Aluminio: retirar una muestra que contenga al menos el largo de “un paso” respecto a la blistera en donde se va a utilizar.
- Envases secundarios:
 - Si la cantidad de bultos/bobinas es igual o menor a 3, retirar unidades de la totalidad. Si la cantidad de bultos/bobinas es igual o mayor a 4 muestrear siguiendo la fórmula $n = \sqrt{N} + 1$, donde N es el número de bultos/bobinas ingresados. Se debe tener en cuenta que el valor n de la fórmula se debe redondear al número entero superior inmediato cuando la primera cifra después de la coma es mayor o igual a 5.
 - Estuches, exhibidores y material de cartulina en general: aplicar el *Plan de muestreo* mencionado en el punto anterior. Tener en cuenta que se deben tomar muestras que contemplen todos los cortantes del fabricante.

MUESTREO DE PRODUCTOS INTERMEDIOS, A GRANEL Y TERMINADO

Área de Muestreo

El muestreo se debe realizar en el área de elaboración o un área de similares características.

Muestreo

Antes de realizar el muestreo, el personal debe:

- Evaluar el aspecto del producto a muestrear
- Registrar cualquier circunstancia inesperada o inusual.
- Verificar la correcta identificación del lote y producto.

El muestreo se debe hacer de tal forma que se impida la contaminación del lote.

A. Producto intermedio o semielaborado:

Se considera producto intermedio o semielaborado a una sustancia o mezcla de sustancias líquidas, semisólidas o sólidas, que aún deben pasar por otras etapas de producción, antes de convertirse en producto a granel.

Elementos de muestreo y recipientes -

Para seleccionar el elemento de muestreo adecuado es importante definir el tipo de material a muestrear: homogéneo o heterogéneo. Si es homogéneo, material distribuido uniformemente en todo el contenedor, se puede utilizar, dependiendo el tamaño del contenedor, una cuchara o un calador de una o más bocas, o un muestreador de líquidos. La ventaja de utilizar una cuchara es que el procedimiento es más sencillo y se pueden utilizar elementos descartables. Si es heterogéneo, material compuesto por diferentes tamaños de partículas distribuidas no uniformemente, es indispensable utilizar un calador de tres bocas o un muestreador de líquidos que permita recolectar muestra de diferentes estratos del envase.

Los elementos de muestreo deben ser de acero inoxidable con pulido sanitario u otro material inerte. En el caso de la toma de muestra destinada a microbiología, el elemento de muestreo debe ser estéril.

En todos los casos, los recipientes a utilizar deben cumplir con las condiciones de conservación del material a muestrear. Para las muestras destinadas a análisis microbiológico, los recipientes deben ser estériles, para aquellas destinadas a ensayos de pirogénos o endotoxinas deben ser apirógenos. Para los análisis fisicoquímicos no se requieren envases estériles; para las materias primarias fotosensibles utilizar material inactivo. Para materias primas higroscópicas utilizar envases con cierre hermético.

Es importante que todos los elementos de muestreo reutilizables posean un método de limpieza validado y un período de validez definido.

Muestreo -

Durante el procedimiento de muestreo se debe prestar atención a cualquier señal de falta de homogeneidad en color, granulometría, formación de precipitados, etc.

En el caso de un líquido se recomienda homogeneizar antes de la toma de muestra.

Plan de muestreo -

El plan de muestreo utilizado se debe justificar apropiadamente y fundamentar en base a una gestión de riesgos. Se sugiere tomar las muestras desde diferentes puntos del mezclador o contenedor. La cantidad de muestras y la ubicación de los puntos de muestreo debe estar justificada. Una vez validado el proceso se podrá reducir la cantidad de muestras a tomar.

La cantidad de muestra a tomar por cada punto de muestreo debe ser suficiente para realizar al menos el análisis por duplicado.

B. Producto a Granel:

Se considera producto a granel a aquel que ya ha pasado por todas las fases de elaboración y se encuentra a la espera de su acondicionamiento primario (comprimidos, cápsulas, etc.) o aquel que ya pasó por esta etapa de elaboración y se encuentra a la espera de su acondicionamiento secundario (blíster, ampolla, frasco-ampolla, pomo, etc)

Elementos de muestreo y recipientes -

En el caso de comprimidos o cápsulas antes de blistear, utilizar una cuchara de acero inoxidable con pulido sanitario u otro material inerte. Utilizar un envase o bolsa con cierre apropiado teniendo en cuenta el uso de material inactivo para productos fotosensibles.

Plan de muestreo -

El plan de muestreo utilizado se debe justificar apropiadamente y fundamentar basado en una gestión de riesgos en donde se tenga en cuenta las diferentes bocas de inyección, de blistead, punzones, cabezales, etc. Se sugiere tomar muestras al inicio, medio y fin del proceso.

La cantidad de muestra a tomar debe ser suficiente para realizar el análisis físicoquímico o microbiológico establecido.

Para el control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles, emplear la cantidad de muestra según se indica en 90. *Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles.*

Para el ensayo de esterilidad de productos estériles, emplear la cantidad de muestra según se indica en 370. *Ensayos de esterilidad.*

C. Producto Terminado

Se considera producto terminado al producto a granel acondicionado en su envase secundario (caja, estuche) tal como se lo comercializa.

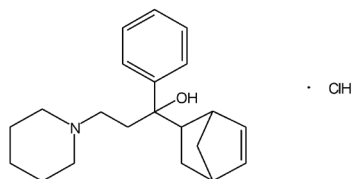
Plan de muestreo -

El plan de muestreo a utilizar, queda a criterio de cada elaborador, basado en los análisis a realizar sobre el producto terminado. El mismo se debe justificar apropiadamente y fundamentar basado en una gestión de riesgos.

En el caso de las muestras de retención, retirar al menos, la cantidad suficiente para realizar tres análisis físicoquímicos y microbiológicos completos (dos muestras obligatorias destinadas a la Autoridad Sanitaria y una opcional para uso del laboratorio).

MONOGRAFÍAS
MATERIA PRIMA

BIPERIDENO, CLORHIDRATO DE



$C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$ PM: 347,92 1235-82-1

Definición - Clorhidrato de Biperideno es Clorhidrato de α -Biciclo[2.2.1] hept-5-en-2-il- α -fenil-1-piperidinopropanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro. Funde aproximadamente a 275 °C, con descomposición. Ópticamente inactivo. Moderadamente soluble en metanol; poco soluble en agua, etanol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Biperideno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 1 mg por mL.

Las absorptividades a 257 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación C* en Biperideno.

D - A 5 mL de una solución de Clorhidrato de Biperideno 1 en 500, agregar bromo (SR) gota a gota: se debe formar un precipitado amarillo que se disuelve por agitación. El agregado de una mayor cantidad de bromo (SR) debe producir un precipitado que no se disuelve por agitación.

E - Una porción de 5 mL de una solución de Clorhidrato de Biperideno 1 en 500 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

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 y amoníaco (80:15:2).

Diluyente - Metanol.

Solución muestra - Disolver 100 mg de Clorhidrato de Biperideno en 10 mL de *Diluyente* y mezclar.

Solución muestra diluida - Diluir 1 mL de la *Solución muestra* a 200 mL con *Diluyente*.

Revelador - Reactivo de Dragendorff (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 50 μ L de *Solución muestra* y 50 μ L de *Solución muestra diluida*. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa en una corriente de aire y pulverizar sobre la placa con *Revelador*. A excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, cualquier mancha secundaria no debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución muestra diluida* (0,5 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas comunes <510>

Proceder según se indica en *Impurezas comunes* en Biperideno.

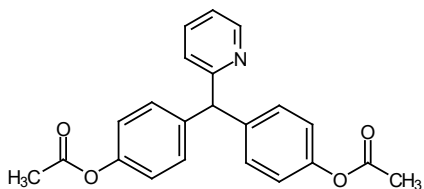
Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Clorhidrato de Biperideno previamente desecado y disolver en 5 mL de ácido fórmico; agregar 60 mL de anhídrido acético y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 34,79 mg de $C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$.

BISACODILO



$C_{22}H_{19}NO_4$

PM: 361,39

603-50-9

Definición - Bisacodilo es Diacetato de 4,4'-(2-piridilmetil)bisfenol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{22}H_{19}NO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en cloroformo; moderadamente soluble en etanol y metanol; poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Bisacodilo SR-FA. Mezcla de Resolución de Bisacodilo SR-FA, conteniendo impurezas A, B, C, D y E. Bisacodilo para identificación de picos SR-FA, conteniendo la impureza F.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

Precaución - Evitar la inhalación y el contacto con los ojos, la piel y las mucosas.

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 cloroformo, evaporar hasta sequedad y registrar nuevamente los espectros].

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,05 M.

Concentración: 20 µg por mL.

Las absorbancias a 263 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 131 y 135 °C.

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 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 265 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.

Solución de formiato pH 5,0 - Disolver 1,58 g de formiato de amonio en 1 litro de agua, ajustar a pH 5,0 utilizando ácido fórmico anhidro y mezclar.

Fase móvil - Acetonitrilo y **Solución de formiato pH 5,0** (45:55). Filtrar y degasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Ácido acético glacial, acetonitrilo y agua (4:30:66).

Solución de resolución - Disolver 2,0 mg de la Mezcla de Resolución de Bisacodilo SR-FA en 1,0 mL de acetonitrilo, diluir a 2,0 mL con *Diluyente* y mezclar.

Solución para identificación de picos - Disolver 2,0 mg de Bisacodilo para identificación de picos SR-FA en 1,0 mL de acetonitrilo, diluir a 2,0 mL con *Diluyente* y mezclar.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Bisacodilo, transferir a un matraz aforado de 25 mL, disolver con 12,5 mL de acetonitrilo, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100,0 mL, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Bisacodilo, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver con 25 mL de acetonitrilo, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y la *Solución para identificación de picos* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de bisacodilo debe ser aproximadamente 13 minutos; la relación pico valle no debe ser menor a 1,5 entre el pico de bisacodilo y el de la impureza E.

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 3,5 veces el tiempo de retención del pico de bisacodilo 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 Bisacodilo en ensayo con respecto a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. Debe cumplir con los requisitos de la siguiente tabla. Ignorar

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 veces la respuesta del pico correspondiente a bisacodilo

lo obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

Pico	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta	Límite (%)
Impureza A (4,4'-(piridin-2-ilmetil)en)difenol	0,2	0,7	0,1
Impureza B (2-[(RS)-(4-hidroxifenil)(piridin-2-il)metil]fenol)	0,4	-	0,1
Impureza C (acetato de 4-[(RS)-(4-hidroxifenil)(piridin-2-il)metil]fenilo)	0,45	-	0,5
Impureza D (estructura desconocida)	0,8	-	0,2
Impureza E (acetato de 2-[(RS)-[4-(acetiloxi)-fenil](piridin-2-il)metil]fenilo)	0,9	-	0,5
Impureza F (estructura desconocida)	2,6	-	0,3
Impurezas desconocidas		-	0,10
Impurezas totales		-	1,0

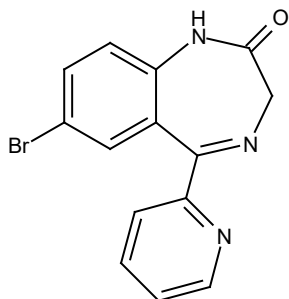
Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Bisacodilo, disolver en 60 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 (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 36,14 mg de C₂₂H₁₉NO₄.

BROMAZEPAM



$C_{14}H_{10}BrN_3O$ PM: 316,16 1812-30-2

Definición - Bromazepam es 7-Bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{14}H_{10}BrN_3O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillento. Moderadamente soluble en etanol y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia- Bromazepam SR-FA. Mezcla de Resolución de Bromazepam SR-FA, conteniendo impurezas A, B, C, D y E.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

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*.

Pérdida por secado <680>

Secar a 80 °C a una presión no mayor de 20 mm Hg durante 4 horas; no debe perder más de 0,2 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 3 a 5 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 50 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Solución de fosfato - Disolver 11,33 g de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar a pH 7,0 con solución de hidróxido de potasio 1 M, completar a 1 litro con agua y mezclar.

Fase móvil - Acetonitrilo, metanol y *Solución de fosfato* (5:45:50). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso.]

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Bromazepam, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 25 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:9) para disolver y mezclar. Completar a volumen con *Solución de fosfato* y mezclar.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Bromazepam SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 25 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:9) para disolver y mezclar. Completar a volumen con *Solución de fosfato* y mezclar.

Solución estándar diluida - Diluir cuantitativamente con *Fase móvil* y en etapas una porción de la *Solución estándar* para obtener una solución de 0,5 µg por mL.

Solución de resolución - Disolver 5 mg de Mezcla de Resolución de Bromazepam SR-FA en 5,0 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:8) y diluir a 10,0 mL con *Solución de fosfato*.

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 bromazepam debe ser aproximadamente 5 minutos y la resolución *R* entre los picos de impureza D y bromazepam no debe ser menor de 4,0. La resolución *R* entre los picos de impureza A e impureza C no debe ser menor de 1,2. Cromatografiar la *Solución estándar 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 estándar diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* y calcular la cantidad de cada impureza multiplicando las respuestas de los picos por los factores de corrección 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*.

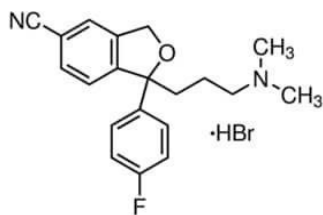
Tabla

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de corrección</i>	<i>Límite (%)</i>
Impureza A: (2-amino-5-bromofenil)(piridin-2-il)metanona	1,5	1,3	0,1
Impureza B: <i>N</i> -[4-bromo-2-(piridin-2-ilcarbonil)fenil]-2-cloroacetamida	2,2	1,8	0,1
Impureza C: 7-bromo-5-(6-metilpiridinil-2-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-ona	1,6		0,10
Impureza D: 3-amino-6-bromo-4-(piridin-2-il)quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,4		0,10
Impureza E: 2-bromo- <i>N</i> -[4-bromo-2-(piridin-2-ilcarbonil)fenil]acetamida	2,1	2,1	0,1
Individual desconocida	-		0,10
Totales	-		0,2

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Bromazepam, disolver en 20 mL de ácido acético glacial y agregar 50 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 31,62 mg de C₁₄H₁₀BrN₃O.

CITALOPRAM, BROMHIDRATO DE



$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$ PM: 405,30 59729-32-7

Definición - Bromhidrato de Citalopram es Bromhidrato de (1*RS*)-1-[3-(Dimetilamino)-propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Poco soluble en agua y en etanol anhidro.

Sustancias de referencia - Bromhidrato de Citalopram SR-FA. Citalopram para aptitud del sistema SR-FA (contiene Impureza B [1-[3-(dimetilamino)-propil]-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo], Impureza D [(1*RS*)-1-(4-fluorofenil)-1-[3-(metilamino)-propil]-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo], e Impureza G [4-(dimetilamino)-1-[(1*RS*)-1-[3-(dimetilamino)-propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]-butan-1-ona]).

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Debe cumplir con los ensayos para Bromuro <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación óptica: Entre - 0,10 ° y + 0,10°; determinada a 20 °C.

Solución muestra: disolver 1,0 g de Bromhidrato de Citalopram en 20,0 mL de metanol.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 6,5; determinado sobre una solución 1 en 200.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 y 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 4 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Solución A - Disolver 1,58 g de formiato de amonio en 500 mL de una mezcla de agua, metanol y acetonitrilo (64:32:4).

Solución B - Disolver 1,58 g de formiato de amonio en 500 mL de una mezcla de acetonitrilo y agua (68:32).

Fase móvil - Emplear mezclas variables de **Solución A** y **Solución B**. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapa
0-2	100	0	Isocrático
2-25	100→40	0→60	Gradiente lineal
25-30	40	60	Isocrático

Solución de resolución - Disolver el contenido de un vial de Citalopram para aptitud del sistema SR-FA en 1,0 mL de **Solución A**.

Solución estándar - Pesar exactamente una cantidad apropiada de Bromhidrato de Citalopram SR-FA y diluir cuantitativamente con **Solución A** para obtener una solución que contenga exactamente alrededor de 1 µg de bromhidrato de citalopram por mL.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Bromhidrato de Citalopram, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen con **Solución A**.

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 citalopram debe ser aproximadamente 19 minutos; la resolución *R* entre los picos de impureza D de citalopram y citalopram no debe ser menor de 1,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 40 µL) de la **Solución**

estándar y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas al menos durante tres veces el tiempo de retención del pico de citalopram. Identificar los picos que pudieran estar presentes en el cromatograma de la *Solución muestra*. Calcular el porcentaje de impurezas en la porción de Bromhidrato de Citalopram en ensayo con respecto a la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar*.

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de respuesta relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
Impureza G (a 254 nm)	0,5	0,6	0,15
Impureza B	0,7	1,0	0,15
Impureza D	0,9	1,0	0,2
Citalopram	1,0	1,0	
Individual desconocida	-	1,0	0,10
Totales	-	-	0,5
(excepto impureza G)			

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

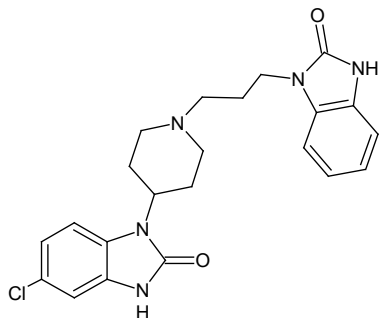
Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Bromhidrato de Citalopram, disolver en una mezcla de 50 mL de etanol y 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 40,53 mg de $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$.

DOMPERIDONA



C₂₂H₂₄ClN₅O₂ PM: 425,92 57808-66-9

Definición - Domperidona es 5- Cloro-1-[1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₂₂H₂₄ClN₅O₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o polvo blanco a amarillo pálido. Soluble en dimetilformamida; poco soluble en etanol y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Domperidona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 25 µg por mL.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 244 y 248 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Solución de referencia: preparar una solución empleando 2 mL de *Solución estándar de plomo 10 ppm (SL)*.

Método II. No más de 0,005 %.

Sustancias relacionadas

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

ultravioleta ajustado a 287 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 0,7 mL por minuto.

Solución de fosfato - Disolver 2,72 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua y mezclar. Ajustar a pH 3,5 con ácido fosfórico diluido.

Fase móvil - *Solución de fosfato* y metanol (50:50). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de etilparabeno y 10 mg de Domperidona, transferir a en un matraz aforado de 100 mL, disolver con metanol, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar - Preparar una solución de concentración conocida de aproximadamente 1,5 µg de Domperidona SR-FA por mL en metanol.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Domperidona, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver con metanol, completar a volumen con el mismo solvente y agitar durante 5 minutos hasta disolver.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar el caudal para que el tiempo de retención del pico de domperidona sea aproximadamente 9 minutos; la resolución *R* entre los picos de domperidona y etilparabeno no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas del pico de domperidona no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas durante al menos 3,5 veces el tiempo de retención del pico de domperidona y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ningún pico, a excepción del pico principal, debe presentar una respuesta mayor que la mitad de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,25 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a

excepción del pico principal, no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

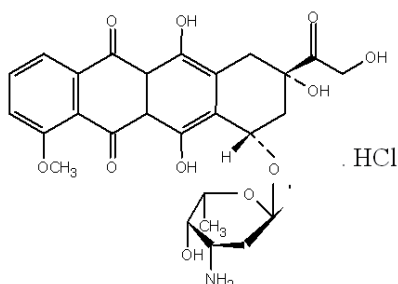
Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 340 mg de Domperidona, disolver en 50 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 (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 42,59 mg de $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$.

DOXORUBICINA, CLORHIDRATO DE



$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ PM: 579,98 25316-40-9

Definición - Clorhidrato de Doxorubicina es Clorhidrato de (8*S*-*cis*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-*L*-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenodiona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y libre de solventes. Debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino rojo anaranjado. Higroscópico. Soluble en agua; poco soluble en metanol.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos. Proteger de la luz.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Disolver 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina en 0,5 mL de ácido nítrico, agregar 0,5 mL de agua y calentar durante 2 minutos. Dejar enfriar y agregar 0,5 mL de nitrato de plata al 4,25 %: se debe formar un precipitado blanco.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0%.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,5; determinado sobre una solución que contenga 5 mg por mL de clorhidrato de doxorubicina en agua libre de dióxido de carbono.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso. Proteger las soluciones de la luz].

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA y 10 mg de *Clorhidrato de Epirubicina*, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con *Fase móvil*. Diluir 5 mL de esta solución a 20 mL con *Fase móvil*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra A* según se indica en *Valoración*.

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: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico individual, a excepción del pico principal, debe ser mayor a la respuesta del pico de doxorubicina obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico de doxorubicina obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

Ensayos de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Clorhidrato de Doxorubicina está destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe contener menos de 2,2 unidades de endotoxinas por mg de clorhidrato de doxorubicina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Doxorubicina es estéril, debe cumplir con los requisitos.

Solventes residuales <715>

Debe cumplir requisitos.

VALORACIÓN

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso. Proteger las soluciones de la luz].

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 totalmente recubierto, químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 mL por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y una solución de laurilsulfato de sodio de aproximadamente 2,88 gr por litro y ácido fosfórico de

aproximadamente 2,25 gramos por litro (50:50). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA y 10 mg de *Clorhidrato de Epirubicina*, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación muestra A - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Doxorubicina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación muestra B - Transferir 10 mL de *Preparación muestra A* a un matraz aforado de 100 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*: la resolución *R* entre los picos de doxorubicina y epirubicina no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor a 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Preparación muestra B* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Doxorubicina en ensayo.

CNCC(O)(O)c1ccc(O)cc1.[Cl-]

Página 172 de 391

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de respuesta relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
Fenilefrina	1,0	1,0	-
Impureza C	1,3	0,5	0,1
Impureza E	3,6	0,5	0,1
Individual desconocida	-	1,0	0,10
Totales	-	-	0,2

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1%.

Límite de cetonas

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Fenilefrina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 10 mL de agua y agitar. Completar a volumen con ácido clorhídrico 0,01 M y mezclar. Determinar la absorbancia de esta solución a 310 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), empleando una mezcla de agua y ácido clorhídrico 0,01 M (1 en 5) como blanco. La absorbancia de la solución no debe ser mayor de 0,2.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

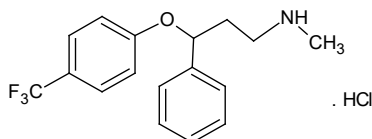
Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Clorhidrato de Fenilefrina, disolver en una mezcla de 0,5 mL de ácido clorhídrico y 80 mL de etanol y mezclar. Titular con hidróxido de sodio etanólico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Determinar el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión (el primer punto de inflexión corresponde al blanco) y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio etanólico 0,1 M equivale a 20,37 mg de $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$.

FLUOXETINA, CLORHIDRATO DE



C₁₇H₁₈F₃NO . HCl PM: 345,79 59333-67-4

Definición - Clorhidrato de Fluoxetina es Clorhidrato de *N*-Metil- γ -[4-(trifluorometil)fenoxi]benzenopropilamina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₁₇H₁₈F₃NO . HCl, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en metanol y cloruro de metileno; moderadamente soluble en agua.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Fluoxetina SR-FA. Impureza A de Fluoxetina SR-FA: Clorhidrato de *N*-Metil-3-fenil-3-[(α,α,α -(trifluoro-*m*-tolil)oxi]propilamina, Impureza B de Fluoxetina: *N*-Metil-3-fenilpropilamina.

CONSERVACIÓN

En envases 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 óptica: Entre -0,05° y +0,05°.

Solución muestra: disolver 1,0 g de Clorhidrato de Fluoxetina en una mezcla de agua y metanol (15:85) y diluir a 50,0 mL con el mismo solvente.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5; determinado sobre una solución preparada disolviendo de 200 mg de Clorhidrato de Fluoxetina en 20 mL de agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Solución de trietilamina y Fase móvil - Proceder según indica en *Valoración*, ajustando el detector ultravioleta a 215 nm.

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 22 mg de Clorhidrato de Fluoxetina, transferir a un recipiente apropiado, diluir con 10 mL de ácido sulfúrico 1 M y calentar a 85 °C durante 2 horas. [NOTA: esta solución contiene aminometil-1-fenilpropanol]. Enfriar y transferir 0,4 mL de esta solución a un matraz aforado de 25 mL, agregar 28 mg de Clorhidrato de Fluoxetina, 1 mg de impureza A de Clorhidrato de Fluoxetina SR-FA y 1 mg de impureza B de Clorhidrato de Fluoxetina SR-FA, completar a volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Fluoxetina SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1,1 mg por mL.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 56 mg de Clorhidrato de Fluoxetina, transferir a un matraz aforado de 10 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 fluoxetina debe ser entre 10 y 18 minutos, si fuera necesario ajustar la proporción de metanol y de *Solución de trietilamina* en la *Fase móvil*. La relación entre la altura del pico de la Impureza A y la profundidad del valle respecto al pico de fluoxetina no debe ser menor de 1,1 y la resolución *R* entre los picos de la impureza de tiempo de retención relativo 0,24 y la impureza B no debe ser menor de 4,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ L) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas al menos durante tres veces el tiempo de retención del pico de fluoxetina. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* y calcular los porcentajes presentes en la porción de Clorhidrato de Fluoxetina en ensayo con respecto a la respuesta del pico obtenido 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>
aminometil-1-fenilpropanol	0,24	0,25
Impureza B de Fluoxetina	0,27	0,25
Impureza A de Fluoxetina	0,94	0,15
Fluoxetina	1,0	
4-trifluorometilfenol	2,17	0,1
Individual Desconocida	-	0,1
Totales	-	0,5

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 227 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 30 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Solución de trietilamina - Agregar 15,3 mL de trietilamina a 1.500 mL de agua y mezclar. Ajustar a pH 6,0 con ácido fosfórico y mezclar.

Fase móvil - Solución de trietilamina, tetrahydrofurano y metanol (60:30:10). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

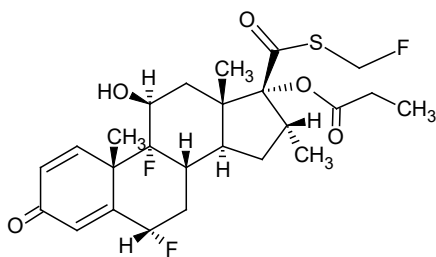
Preparación estándar - Preparar una solución que contenga 0,11 mg de Clorhidrato de Fluoxetina SR-FA por mL de Fase móvil.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 11 mg de Clorhidrato de Fluoxetina, 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 los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de fluoxetina debe ser entre 10 y 18 minutos, si fuera necesario ajustar la proporción de metanol y de *Solución de trietilamina* en la *Fase móvil*. La desviación estándar relativa para inyecciones repetidas del pico de fluoxetina no debe ser mayor de 2 %.

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 C₁₇H₁₈F₃NO . HCl en la porción de Clorhidrato de Fluoxetina utilizada en ensayo.

FLUTICASONA, PROPIONATO DE



$C_{25}H_{31}F_3O_5S$ PM: 500,57 80474-14-2

Definición - Propionato de Fluticasona es el Éster *S*-(Fluorometilo) del Ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(1-oxopropoxi)androstano-1,4-dien-17-carbotioico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{25}H_{31}F_3O_5S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Moderadamente soluble en cloruro de metileno; ligeramente soluble en etanol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Propionato de Fluticasona SR-FA. Impureza D de Fluticasona SR-FA: 6 α ,9-Difluoro-17-[(metilsulfanil)carbonil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrostano-1,4-dien-17 α -il propionato.

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 con la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 32° y + 36°, determinada a 20 °C, calculado sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: 5 mg por mL, en cloruro de metileno.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración*. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Solución A - Preparar una solución que contenga 0,05 % de ácido fosfórico y 3,0 % de metanol en acetonitrilo.

Solución B - Preparar una solución que contenga 0,05 % de ácido fosfórico y 3,0 % de metanol en agua.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (min)	<i>Solución A</i> (%)	<i>Solución B</i> (%)	Etapas
0-40	43→55	57→45	Gradiente lineal
40-60	55→90	45→10	Gradiente lineal
60-70	90	10	Isocrático
70-75	90→43	10→57	Gradiente lineal

Diluyente - *Solución A* y *Solución B* (50:50).

Solución de impureza D - Diluir cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de Impureza D de Fluticasona SR-FA con Diluyente para obtener una solución de aproximadamente 40 µg por mL.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Propionato de Fluticasona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 mL, agregar 1 mL de *Solución de impureza D*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Propionato de Fluticasona, transferir a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Diluyente* 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*: la resolución *R* entre los picos de la impureza D y la fluticasona no debe ser menor a 1,5; el tiempo de retención del pico correspondiente a fluticasona debe ser aproximadamente 30 minutos.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 50 µL de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* de acuerdo a los tiempos de retención relativos indicados en *Tabla* y calcular los porcentajes presentes en la porción de Propionato de Fluticasona en ensayo. Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 %.

Tabla

Pico	Tiempo de retención relativo	Límite (%)
Impureza A [Ácido 6 α ,9-Difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17-(propanoiloxi)androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico]	0,38	0,2
Impureza B [Ácido (6 α ,9-Difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17-(propanoiloxi)androsta-1,4-dien-17 β -il)carbonil sulfínico]	0,46	0,2
Impureza C [Acetato de 6 α ,9-Difluoro-17-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -ilo]	0,76	0,2
Impureza D	0,95	0,3
Fluticasona	1,00	-
Impureza E [Propanoato de 6 α ,9-Difluoro-17-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-4-en-17 α -ilo]	1,12	0,2
Impureza F [Propanoato de 6 α ,9-Difluoro-17-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-16 α -metil-3,11-dioxoandrosta-1,4-dien-17 α -ilo]	1,18	0,2
Impureza desconocida	1,23	0,2
Impureza G [6 α ,9-Difluoro-11 β ,17-dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxilato de 6 α ,9-Difluoro-17-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -ilo]	1,33	0,3
Impureza H [Dipropionato de 17,17'-(Disulfanodiildicarbonil)bis(6 α ,9-difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -ilo)]	1,93	0,2
Impureza I [Dipropionato de 17,17'-(Trisulfanodiildicarbonil)bis(6 α ,9-difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -ilo)]	2,01	
Impurezas desconocidas		0,1
Impurezas totales		1,2

Acetona

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 25 m $\times$ 0,53 mm recubierta con una película de 2 μ m de fase estacionaria constituida por macrogol entrecruzado de 20.000 (polietilenglicol de peso molecular promedio 20.000). Mantener el inyector aproximadamente a 150 °C y el detector aproximadamente a 250 °C. Programar la temperatura de la columna según se indica a continuación:

Tiempo (minutos)	Temperatura (°C)
0 – 3,5	60
3,5 – 7,5	60 $\rightarrow$ 180
7,5 – 10,5	180

Se debe emplear nitrógeno como gas transportador y el flujo debe ser aproximadamente 5,5 mL por minuto.

Solución del estándar interno - Diluir 0,5 mL de tetrahidrofurano a 1.000 mL con dimetilformamida.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de acetona, transferir a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con *Solución del estándar interno*. Transferir 1,0 mL a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con *Solución del estándar interno*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Propionato de Fluticasona, transferir a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con *Solución del estándar interno* y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente

0,1 μ L) de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. La respuesta del pico de acetona en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %).

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,2 %. Utilizar como solvente una mezcla de volúmenes iguales de metanol y cloroformo.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 239 nm y una columna de 25 cm $\times$ 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. Mantener la columna a aproximadamente 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

Solución de fosfato - Disolver 1,15 g de fosfato diácido de amonio en 950 mL de agua, ajustar a pH 3,5 con ácido fosfórico, diluir a 1 litro con agua y mezclar.

Fase móvil - Metanol, *Solución de fosfato* y acetónitrilo (50:35:15). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solvente - Ácido clorhídrico 0,001 M y acetónitrilo (40:60).

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 4 mg de Impureza D de Fluticasona SR-FA, transferir a un matraz de 10 mL, completar a volumen con *Solvente* y mezclar. Transferir 1 mL de esta

solución a un matraz aforado de 100 mL que contenga 20 mg de Propionato de Fluticasona, completar a volumen con *Solvente* y agitar vigorosamente hasta disolver.

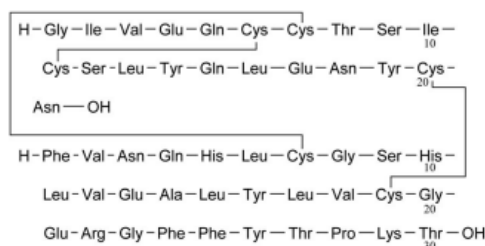
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Propionato de Fluticasona SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por mL.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Propionato de Fluticasona, transferir a un matraz de 100 mL, completar a volumen con *Solvente* y agitar vigorosamente hasta disolver.

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 D de fluticasona y fluticasona no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación muestra* 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 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 $C_{25}H_{31}F_3O_5S$, en la porción de Propionato de Fluticasona en ensayo.

INSULINA HUMANA RECOMBINANTE



C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆ PM: 5.807,6 11061-68-0

Definición - La Insulina Humana Recombinante es una proteína bicatenaria análoga de la insulina producida por el páncreas humano. El contenido de Insulina Humana más el correspondiente a desamido insulina humana A-21, no debe ser menor de 95,0 por ciento y no mayor de 105,0 por ciento, calculado sobre la sustancia seca. [NOTA: una Unidad Internacional de Insulina equivale a 0,0347 mg de Insulina Humana]

PRODUCCIÓN

La Insulina Humana Recombinante se produce por métodos basados en tecnologías de ADN recombinante en sistemas de expresión procariota, como *Escherichia coli* y en sistemas eucariotas como las levaduras *Saccharomyces cerevisiae* y *Pichia pastoris*, bajo condiciones controladas para minimizar el grado de contaminación microbiana.

Previo a la liberación de cada lote de materia prima se deben realizar los siguientes ensayos: contenido de *Proteínas derivadas de la célula hospedadora, incluyendo el precursor monocatenario de biosíntesis que comprende las cadenas A y B de la insulina unidas en cada caso por un péptido conector artificial*, determinado mediante un método apropiado y validado y debe cumplir además con el ensayo de *ADN derivado de la célula hospedadora y del vector*, con los límites aprobados por la Autoridad Sanitaria (ver 1120. Productos biotecnológicos).

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Prácticamente insoluble en agua y en etanol. Soluble en ácidos minerales diluidos y con descomposición del producto, en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

Sustancias de referencia - Insulina Humana SR-FA, Insulina Porcina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos herméticos, a una temperatura menor o igual a -18 °C. Cuando se descongela, la insulina se debe conservar entre 2 y 8 °C y se debe emplear en la fabricación de

preparaciones dentro de un periodo de tiempo corto. Para evitar la absorción de humedad durante el pesado, la insulina debe estar a temperatura ambiente.

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* debe ser similar al obtenido con la *Preparación estándar*.

B - Examinar mediante mapeo peptídico.

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 214 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm, tamaño de poro de 8 nm, con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas de sílice porosas de 3 µm de diámetro. Mantener la columna a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1 mL por minuto. El cromatógrafo se debe programar del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-60	90 → 30	10 → 70	Gradiente lineal
60-65	30 → 0	70 → 100	Gradiente lineal
65-70	0	100	Isocrático

Solución reguladora de sulfato - Sulfato de amonio 2,0 M y ácido sulfúrico 0,5 M (50:50). Filtrar y ajustar a pH 2, si fuera necesario.

Solución A - Mezclar 700 mL de agua, 200 mL de *Solución reguladora de sulfato* y 100 mL de acetonitrilo para cromatografía. Filtrar y desgasificar.

Solución B - Mezclar 400 mL de acetonitrilo para cromatografía, 400 mL de agua y 200 mL de *Solución reguladora de sulfato*. Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas 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 enzima - Preparar una solución a partir de un polvo liofilizado de *Staphylococcus aureus* cepa V-8 en agua grado HPLC para obtener una concentración de 1 mg por mL de proteasa la cual contiene una actividad comprendida entre 500-1.000 unidades por mg de sólido.

Solución reguladora de HEPES - Transferir 2,38 g de HEPES (ácido N-(2-hidroxietil) piperazina N'-2-etanosulfónico) a un matraz aforado de 100 mL, disolver con

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

aproximadamente 90 mL de agua. Ajustar a pH 7,5 con hidróxido de sodio 5 M, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución de digestión muestra - Preparar una solución de 2 mg por mL de Insulina Humana en ácido clorhídrico 0,01 M y transferir 500 µL de la solución resultante a un recipiente con tapa apropiado. Agregar 2,0 mL de *Solución reguladora de HEPES* y 400 µL de *Solución de enzima*, tapar e incubar a 25 °C durante 6 horas. Inhibir el proceso de digestión agregando 2,9 mL de *Solución reguladora de sulfato*.

Solución de digestión estándar - Preparar al mismo tiempo y de la misma manera que la *Solución de digestión de la muestra*, pero empleando Insulina Humana SR-FA.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - [NOTA: dejar equilibrar el sistema en las condiciones iniciales durante 15 minutos entre cada inyección.] Cromatografiar la *Solución de digestión muestra* y la *Solución de digestión estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución de digestión estándar* identificar los picos debidos a los fragmentos de digestión I, II y III. El factor de asimetría de los picos de los fragmentos de digestión II y III no debe ser mayor de 1,5; la resolución *R* entre los mismos no debe ser menor de 3,4.

Procedimiento- [NOTA: dejar equilibrar el sistema en las condiciones iniciales durante 15 minutos entre cada inyección.] Realizar un blanco en las condiciones descritas en *Sistema cromatográfico*. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µL) de la *Solución de digestión del estándar* y la *Solución de digestión de la muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: el cromatograma obtenido con la *Solución de digestión de la muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución de digestión del estándar*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando la Insulina Humana esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables sin posterior tratamiento de eliminación de endotoxinas bacterianas por un procedimiento apropiado, debe contener menos de 10 Unidades de Endotoxina por mg.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Insulina Humana y secar a 105 °C durante 24 horas: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

Residuo de ignición <270>

No más de 2,5 %, determinado a partir de 200 mg de Insulina Humana y calculado sobre la sustancia seca.

Proteínas relacionadas

Solución A, Solución B, Preparación muestra Preparación estándar, Preparación estándar diluida para linealidad y Solución de resolución. - Proceder según se indica en *Valoración*.

[NOTA: mantener las soluciones entre 2 y 10 °C y emplear dentro de las 24 horas siguientes.]

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración*, programando el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0 - 30	42	58	Isocrático
30 - 44	42→11	58→89	Gradiente lineal
44 - 50	11	89	Isocrático

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*).

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Determinar la resolución y linealidad procediendo según se indica en *Aptitud del sistema* en *Valoración*. El perfil del gradiente puede ajustarse para asegurar la elución completa de todas las impurezas relacionadas de la insulina.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Preparación muestra* y de la *Preparación estándar*. Registrar los cromatogramas aproximadamente durante 50 minutos y medir las respuestas de los picos. Si fuese necesario, ajustar el volumen de inyección entre 10 y 20 µL según los resultados obtenidos en la linealidad. En el cromatograma obtenido con la *Preparación estándar*, la desamido insulina humana A-21 aparece como un pequeño pico después del pico principal y tiene un tiempo de retención de aproximadamente 1,3 con respecto al pico principal. En el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra*, la respuesta del pico correspondiente a desamido insulina humana A-21 no debe ser mayor que 2,0 % de la respuesta total de los picos. La suma de áreas de todos los picos, a excepción de los picos de la insulina humana y de la desamido insulina humana A21, no debe ser mayor del 2 % de la respuesta total de los picos.

Impurezas con peso molecular mayor que la insulina

Sistema cromatográfico - Examinar la Insulina Humana por cromatografía de exclusión por tamaño molecular, empleando un equipo para cromatografía de líquidos con un detector

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

ultravioleta ajustado a 276 nm y una columna de 30 cm × 7,5 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice hidrofílico de 5 a 10 µm de diámetro con un tamaño de poro de 12 – 12,5 nm, en un grado apropiado para la separación del monómero de Insulina de los dímeros y polímeros. El caudal debe ser aproximadamente 0,5 mL por minuto.

Solución de arginina - Preparar una solución de L-arginina en agua de aproximadamente 1 mg por mL.

Fase móvil - Solución de arginina, acetonitrilo y ácido acético glacial (65:20:15). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver Aptitud del sistema en 100. Cromatografía).

Solución de resolución - Emplear una solución de insulina de aproximadamente 4 mg por mL, que contenga más de 0,4 % de proteínas de alto peso molecular. Se puede emplear una preparación inyectable de insulina, tanto si es una solución como una suspensión, que ha sido aclarada con una cantidad suficiente de ácido clorhídrico 6 M, que contenga el porcentaje indicado de proteínas de elevada masa molecular o una solución preparada a partir de insulina en polvo, disuelta en ácido clorhídrico 0,01 M. Esta última se puede preparar dejando en reposo la insulina en polvo a temperatura ambiente durante 10 días aproximadamente. [NOTA: mantener la temperatura de las soluciones entre 2 y 10 °C y emplearlas en un lapso de 7 días].

Solución muestra - Disolver 4 mg de insulina en 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. [NOTA: si se emplea un inyector automático, mantener la temperatura entre 2 y 10 °C.]

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Equilibrar la columna mediante al menos tres inyecciones repetidas de *Solución de resolución*. La columna está equilibrada cuando se obtienen resultados repetitivos en dos inyecciones consecutivas. Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención deben ser de 13 a 17 minutos para los complejos de insulina poliméricos; aproximadamente 17,5 minutos para los dímeros de insulina covalentes; aproximadamente 20 minutos para los monómeros de insulina, y aproximadamente 22 minutos para las sales; la resolución *R* definida por la relación entre la altura del pico del dímero y la altura del valle de separación entre los picos del monómero y del dímero debe ser mayor o igual de 2,0.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo 100 µL de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma aproximadamente durante 35 minutos y medir las respuestas de los picos, ignorando cualquier pico con un tiempo de retención mayor que el del pico de la insulina. La suma de las respuestas de los picos con un tiempo

de retención menor que el del pico principal no debe ser mayor de 1,0 % de la respuesta total de los picos.

Cinc

Solución madre del estándar - Disolver una cantidad apropiada de cinc en ácido clorhídrico 0,01 M para obtener una solución de aproximadamente 5 mg por mL.

Soluciones estándar - Emplear soluciones recientemente preparadas que contengan 0,4; 0,8; 1,0; 1,2 y 1,6 µg de cinc por mL, preparadas en el momento de su uso por dilución de la *Solución madre del estándar* con ácido clorhídrico 0,01 M.

Solución muestra - Disolver 50,0 mg de Insulina Humana en ácido clorhídrico 0,01 M y diluir a 25,0 mL con el mismo ácido. Si fuera necesario, diluir con ácido clorhídrico 0,01 M hasta obtener una concentración de aproximadamente 0,4 a 1,6 µg de cinc por mL.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y de la *Solución muestra* en la línea de emisión del cinc a 213,9 nm; con un espectrofotómetro de absorción atómica (ver 440. Espectrofotometría de absorción y emisión atómica) equipado con una lámpara de cinc de cátodo hueco y una llama de acetileno-aire (aproximadamente 2 litros de acetileno y 11 litros de aire por minuto). Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración en µg por mL de cinc y determinar la concentración de cinc en µg por mL en la *Solución muestra*. No debe contener más de 1 % de cinc, calculado sobre la sustancia seca.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 214 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. Mantener la columna a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1 mL por minuto.

Solución A - Disolver 28,4 g de sulfato de sodio anhidro en 1 litro de agua, agregar 2,7 mL de ácido fosfórico y ajustar a pH 2,3 con etanolamina, si fuera necesario. Filtrar y desgasificar.

Solución B - Mezclar 550 mL de *Solución A* con 450 mL de acetonitrilo. Calentar la solución a una temperatura no inferior a 20 °C con el fin de evitar la precipitación (la mezcla es endotérmica). Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear una mezcla de *Solución B* y *Solución A* (58:42). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. Cromatografía).

Preparación estándar - Disolver el contenido de un vial de estándar de Insulina Humana SR-FA

en ácido clorhídrico 0,01 M para obtener una solución de aproximadamente 4 mg por mL.

Preparación estándar diluida para linealidad - Transferir 1,0 mL de la *Preparación estándar* a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con ácido clorhídrico 0,01 M y mezclar.

Preparación estándar de insulina porcina - Disolver el contenido de un vial de estándar de Insulina Porcina SR-FA en ácido clorhídrico 0,01 M para obtener una concentración de 4 mg por mL.

Solución de resolución- Emplear una mezcla de 1,0 mL de *Preparación estándar* y 1,0 mL de *Preparación estándar de insulina porcina*.

Preparación muestra- Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Insulina Humana, disolver en ácido clorhídrico 0,01 M y diluir a 10,0 mL con el mismo solvente.

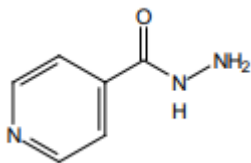
[NOTA: mantener las soluciones a una temperatura entre 2 y 8 °C y emplearlas dentro de las 48 horas siguientes. Si se emplea un inyector automático, mantener la temperatura entre 2 y 8°C.]

Aptitud del sistema ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y la *Preparación estándar de insulina porcina*, registrar las respuestas de los picos de la *Solución de resolución* hasta que la respuesta correspondiente al pico de insulina porcina se registre. En el cromatograma obtenido con la *Solución de resolución*, identificar los picos correspondientes a insulina porcina e insulina humana: la resolución *R* entre los picos no debe ser menor de 1,2. Si fuera necesario, ajustar la concentración de acetonitrilo en la *Fase móvil* hasta lograr la resolución requerida. Cromatografiar la *Preparación estándar* y la *Preparación estándar diluida para linealidad*, registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el ensayo sólo es válido si la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido a partir la *Preparación estándares* $10 \pm 0,5$ veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Preparación estándar diluida para linealidad*. Si el ensayo no es válido, ajustar el volumen de inyección entre 10 y 20 μ L, con el fin de que la respuesta esté comprendida en el intervalo de linealidad del detector.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ L) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el contenido en Insulina Humana, más el correspondiente a la desamido insulina humana A-21, a partir de la respuesta del pico principal y de la respuesta del pico debido a la desamido insulina humana A-21 en los cromatogramas obtenidos a partir de la

Preparación muestra y la *Preparación estándar A*, y el contenido declarado de Insulina Humana más el de la desamido insulina humana A-21 en la Insulina Humana SR-FA.

ISONIAZIDA

C₆H₇N₃O

PM: 137,14

54-85-3

Definición - Isoniazida es Hidrazida del ácido 4-piridincarboxílico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₆H₇N₃O, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

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

Sustancia de referencia - Isoniazida SR-FA.

CONSERVACIÓN

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

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 de la *Preparación estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 170 y 173 °C.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 7,5; determinado sobre una solución 1 en 10.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Límite de hidracina

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 300 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.

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

Diluyente - Agua y acetonitrilo (50:50).

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

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

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

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*)

- Cromatografiar la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se indica en el *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* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de hidracina en la porción de Isoniazida en ensayo, utilizando la concentración de sulfato de hidracina en la *Solución estándar*. No debe contener más de 15 ppm de hidracina.

Sustancias relacionadas

Solución reguladora de fosfato y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

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

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

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Isoniazida SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase*

móvil para obtener una solución de aproximadamente 1,0 µg por mL.

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

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

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

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

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

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

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas. No debe perder más de 1,0 % de su peso.

Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida

por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

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

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

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

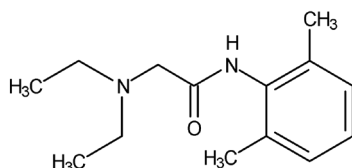
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 16 mg de isoniazida, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver con *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*)

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

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 C₆H₇N₃O en la porción de isoniazida en el ensayo.

LIDOCAÍNA



$C_{14}H_{22}N_2O$

PM: 234,34

137-58-6

Definición - Lidocaína es 2-(Dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{14}H_{22}N_2O$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o levemente amarillo. Estable al aire. Muy soluble en etanol y cloroformo; fácilmente soluble en éter; prácticamente insoluble en agua. Se disuelve en aceites.

Sustancia de referencia - Lidocaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. Secar previamente al vacío sobre gel de sílice durante 24 horas.

B - Disolver 100 mg de Lidocaína en 1 mL de etanol. Agregar a esta solución 10 gotas de cloruro cobaltoso (SR) y agitar durante aproximadamente 2 minutos: se debe desarrollar un color verde brillante y formar un precipitado fino.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 66 y 69 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Disolver 1,0 g de Lidocaína en una mezcla de 3 mL de ácido nítrico 2 M y 12 mL de agua y agregar 1 mL de nitrato de plata (SR): la turbidez no debe ser mayor que la producida por 50 µL de ácido clorhídrico 0,020 M (0,0035 %).

Sulfato - Disolver aproximadamente 200 mg de Lidocaína en una mezcla de 2 mL de ácido nítrico

2 M y 20 mL de agua y filtrar si fuera necesario. A la mitad del filtrado agregar 1 mL de cloruro de bario (SR): la turbidez no debe ser mayor que la presente en la porción remanente del filtrado a la cual no se le agregó cloruro de bario (SR).

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 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 fosfato pH 8,0 - Disolver 4,85 g de fosfato diácido de potasio en 900 mL de agua. Ajustar a pH 8,0 con hidróxido de sodio concentrado y diluir a 1 litro.

Fase móvil - *Solución de fosfato pH 8,0 y acetonitrilo (70:30)*

Solución de resolución - Preparar una solución que contenga 1 µg de 2,6-dimetilanilina (impureza A), 5 µg de 2-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (impureza H) y 5 µg de Lidocaína SR-FA por mL en *Fase móvil*.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Lidocaína SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Lidocaína, transferir a un matraz aforado de 10 mL, disolver y completar a volumen 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*: el tiempo de retención del pico de lidocaína debe ser de aproximadamente 17 minutos. La resolución *R* entre los picos de las impureza A e impureza H no debe ser menor a 1,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos durante tres veces el tiempo de retención del pico de lidocaína. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra*, calcular los porcentajes de los picos

presentes en la porción de Lidocaína en ensayo con respecto a la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar* de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla. Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 %, excepto el correspondiente a la impureza A.

<i>Pico</i>	<i>Tiempo de retención</i>	<i>Límite (%)</i>
Impureza H	0,37	0,1
Impureza A	0,40	0,01
Lidocaína	1,00	-
individual desconocida	-	0,10
totales	-	0,5

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver 1,0 g de Lidocaína en una mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico 3 M y 10 mL de agua, evaporar en un baño de vapor hasta sequedad y disolver el residuo en 25 mL de agua (0,002 %).

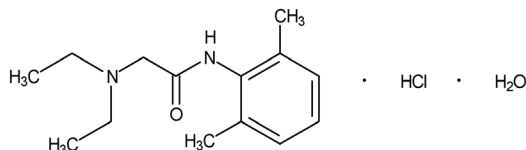
Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Lidocaína, agregar 50 mL de anhídrido acético y agitar hasta disolver. 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 23,43 mg de $C_{14}H_{22}N_2O$.

LIDOCAÍNA, CLORHIDRATO DE



$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ PM: 288,81 6108-05-0

Anhidro PM: 270,8 73-78-9

Definición - Clorhidrato de Lidocaína es Monoclorhidrato de 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, monohidrato. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Muy soluble en agua y etanol; soluble en cloroformo; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Lidocaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Una solución debe responder a los ensayos para Cloruro <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 74 y 79 °C. No secar la muestra antes de la determinación.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 5,0 y 7,0 %.

Límite de sulfato

Disolver aproximadamente 200 mg de Clorhidrato de Lidocaína en 20 mL de agua, agregar 2 mL de ácido clorhídrico 3 M, mezclar y dividir en dos porciones. A una porción de la solución agregar 1 mL de cloruro de bario (SR): no se debe producir

más turbidez que la presente en la porción remanente de la solución a la que no se agregó el cloruro de bario (SR).

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Solución de fosfato pH 8,0, Fase móvil y Aptitud del sistema – Proceder según se indica en *Sustancias Relacionadas en Lidocaína*.

Solución de resolución - Preparar una solución que contenga 1 µg de 2,6-dimetilanilina (impureza A), 5 µg de 2-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (impureza H) y 5 µg de Clorhidrato de Lidocaína SR-FA por mL en *Fase móvil*.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Lidocaína SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Lidocaína, transferir a un matraz aforado de 10 mL, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas al menos durante tres veces el tiempo de retención del pico de lidocaína. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra*, calcular los porcentajes de los picos presentes en la porción de Clorhidrato de Lidocaína en ensayo con respecto a la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar* de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla. Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 %, excepto el correspondiente a la impureza A.

Pico	Tiempo de retención relativo	Límite (%)
impureza H	0,37	0,1
impureza A	0,40	0,01
Lidocaína	1,0	-
individual desconocida	-	0,10
Totales	-	0,5

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,002 %.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Lidocaína es estéril o cuando está destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, no debe contener más

de 1,1 Unidades de Endotoxina por mg de Clorhidrato de Lidocaína.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Lidocaína es estéril debe cumplir con los requisitos.

Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

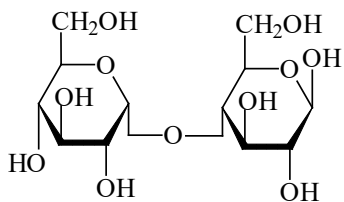
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 220 mg de Clorhidrato de Lidocaína 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 27,08 mg de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$.

ROTULADO

Cuando el Clorhidrato de Lidocaína esté destinado para la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

MALTOSA



$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ PM: 360,31 6363-53-7
 $C_{12}H_{22}O_{11}$ PM: 342,30 69-79-4

Definición - Maltosa es 4-*O*- α -D-glucopiranosil- β -D-glucopiranososa. Es anhidra o puede contener una molécula de agua de hidratación. Debe contener no menos del 98 por ciento de $C_{12}H_{22}O_{11}$ calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro, de sabor dulce. Muy soluble en etanol, fácilmente soluble en agua; poco soluble en metanol y prácticamente insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Maltosa Monohidrato SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

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

B - A 5 mL de tartrato cúprico alcalino (SR) caliente agregar 2 ó 3 gotas de una solución de Maltosa de 50 mg por mL: debe formarse un precipitado rojo.

C - 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 pH <250>

Entre 3,7 y 4,7 para la forma anhidra y entre 4,0 y 5,5 para la forma hidratada, determinado sobre una solución de Maltosa en agua libre de dióxido de carbono de 100 mg por mL

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. La forma anhidra no debe contener más de 0,5 %. La forma hidratada debe contener entre 4,5 y 6,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 5 ppm.

Determinación del residuo de ignición <270>

No debe contener más de 0,05 %, determinado sobre 2,0 g.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}$ entre +126° y +131°, determinada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: pesar exactamente alrededor de 10 g de Maltosa, disolver en 80 mL de agua, agregar 0,2 mL de amoníaco diluido y completar a 100 mL con agua.

Sulfito, almidón y dextrinas

Disolver 1 g de Maltosa en 10 mL de agua y agregar 1 gota de iodo (SR): se debe desarrollar coloración amarilla. Luego agregar 1 gota de almidón (SR): se debe desarrollar coloración azul.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector de índice de refracción y una columna de 30 cm $\times$ 7,8 mm con fase estacionaria constituida por una resina de intercambio catiónico fuerte, que consiste de copolímero sulfonado entrecruzado de estireno-divinilbenzeno en la forma sódica, de aproximadamente 6 a 30 μ m de diámetro. Mantener el detector y la columna a aproximadamente 40 °C y 80 ± 2 °C, respectivamente. El caudal debe ser aproximadamente 0,35 mL por minuto. Ajustar el caudal para que la resolución *R* entre el pico de maltosa y el de maltotriosa no sea menor a 1,6.

Fase móvil - agua desgasificada.

Solución de aptitud del sistema - Preparar una solución en agua de aproximadamente 10 mg por g de maltotriosa, maltosa y glucosa.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Maltosa monohidrato SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por g.

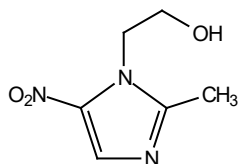
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 0,10 g de Maltosa, disolver en agua y diluir con el mismo solvente hasta obtener 10 g. Registrar con exactitud el peso de la solución final y mezclar bien.

Aptitud del sistema - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son de aproximadamente 0,9 para maltotriosa, 1,0 para maltosa y 1,2 para glucosa y la resolución *R* entre los picos de maltotriosa y maltosa no debe ser menor de 1,6. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ L) de la *Preparación estándar* y la *Preparación*

muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{12}H_{22}O_{11}$ en la porción de Maltosa en ensayo.

METRONIDAZOL

C₆H₉N₃O₃

PM: 171,15

443-48-1

Definición - Metronidazol es 2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₆H₉N₃O₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos a amarillo pálido, o polvo cristalino. Estable al aire, se oscurece por exposición a la luz. Moderadamente soluble en agua y etanol; poco soluble en éter y cloroformo.

Sustancia de referencia - Metronidazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido sulfúrico en metanol (1 en 350).

Concentración: 20 µg por mL.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 159 y 163 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

Sustancias no básicas

Una porción de 1,0 g de Metronidazol se debe disolver completamente en 10 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 2).

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 315 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 de fosfato- Disolver 1,36 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua y mezclar.

Fase móvil - *Solución de fosfato* y metanol (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver 2,5 mg de Metronidazol y 2,5 mg de 2-metil-4-nitroimidazol en *Fase Móvil*, diluir a 100 mL con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz de 50 mL y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar - Pesar una cantidad apropiada y realizar diluciones cuantitativas para obtener una solución que contenga exactamente alrededor de 2,5 µg de Metronidazol SR-FA por mL en *Fase móvil*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Metronidazol, 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 resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de metronidazol debe ser aproximadamente 7 minutos; la resolución *R* entre los picos de 2-metil-4-nitroimidazol y metronidazol no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas del pico de metronidazol no debe ser mayor de 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 3 veces el tiempo de retención del pico de metronidazol 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 Metronidazol en ensayo con respecto a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. Debe cumplir con los requisitos de la siguiente tabla.

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
2-metil-4-nitroimidazol (impureza A)	0,7	0,1
metronidazol	1,00	-
individual desconocida	-	0,1
totales	-	0,2

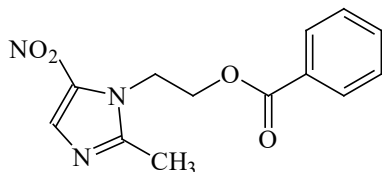
Pérdida por secado <680>

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

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 120 mg de Metronidazol, disolver en 50 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 (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 17,12 mg de $C_6H_9N_3O_3$.

METRONIDAZOL, BENZOATO DE



$C_{13}H_{13}N_3O_4$ PM: 275,26 13182-89-3

Definición - Benzoato de Metronidazol es Benzoato de 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etilo. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{13}H_{13}N_3O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o copos cristalinos, blancos o ligeramente amarillentos. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en acetona; poco soluble en etanol; muy poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Metronidazol SR-FA. Benzoato de Metronidazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Absorción ultravioleta <470>.

Solvente: ácido clorhídrico 2,8 M.

Concentración: 0,01 mg por mL.

Examinar entre 220 y 350. La solución debe presentar dos máximos de absorción a 232 y 275 nm. La absorbancia específica en el máximo de absorción, 232 nm, debe estar comprendido entre 525 y 575.

Acidez

Disolver 2,0 g de Benzoato de Metronidazol en una mezcla de dimetilformamida y agua (20:20) previamente neutralizada con ácido clorhídrico 0,02 M, empleando 0,2 mL de solución de rojo de metilo (SR). No deben consumirse más de 0,25 mL de hidróxido de sodio 0,02 M.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 99 y 102 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por diisobutyl octadecylsilano químicamente unido a partículas esféricas de sílice de 5 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	80	20	Isocrático
5-15	80→55	20→45	Gradiente lineal
15-40	55	45	Gradiente lineal

Solución A - Disolver 1,5 g de fosfato monobásico de potasio en 800 mL, ajustar a pH 3,2 con ácido fosfórico, diluir 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).

Diluyente - Solución A y Solución B (55:45).

Solución de resolución - Pesar una cantidad apropiada y realizar diluciones cuantitativas para obtener una solución que contenga exactamente alrededor de 10 µg de Metronidazol, 10 µg de 2-metil-4-nitroimidazol y 10 µg de Ácido Benzoico por mL en Diluyente.

Solución estándar - Pesar una cantidad apropiada y realizar diluciones cuantitativas para obtener una solución que contenga exactamente alrededor de 10 µg de Benzoato de Metronidazol SR-FA por mL en Diluyente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Benzoato de Metronidazol, transferir a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con Diluyente 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 benzoato de metronidazol debe ser aproximadamente 20 minutos; la resolución R entre los picos de 2-metil-4-nitroimidazol y metronidazol no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la Solución estándar y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas del pico de metronidazol no debe ser mayor de 5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente

20 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas 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 Benzoato de Metronidazol en ensayo con respecto a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. Debe cumplir con los requisitos de la siguiente tabla.

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
2-metil-4-nitroimidazol (impureza A)	0,17	0,1
metronidazol	0,20	0,1
ácido benzoico	0,7	0,1
benzoato de metronidazol	1,0	-
individual desconocida	-	0,1
totales	-	0,2

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución estándar* empleando 2 mL de *Solución estándar de Pb (10 ppm)*: no debe contener más de 0,002 %.

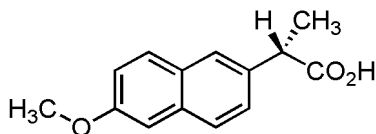
Pérdida por secado <680>

Secar a 80 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Benzoato de Metronidazol, disolver en 50 mL de ácido acético anhidro. 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 27,53 mg de C₁₃H₁₃N₃O₄.

NAPROXENO



C₁₄H₁₄O₃ PM: 230,26 22204-53-1

Definición - Naproxeno es el Ácido (S)-6-metoxi- α -metil-2-naftaleneacético. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₁₄H₁₄O₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en etanol y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia Naproxeno SR-FA. Impureza L de Naproxeno SR-FA: 1-(6-metoxinaftalen-2-il)etanol.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 µg por mL.

Rango del espectro: 230 a 350 nm.

Las absorbancias específicas a las longitudes de onda de máxima absorción deben estar comprendidas según se indica a continuación:

- a 262 nm: 216 a 238;
- a 271 nm: 219 a 241;
- a 316 nm: 61 a 69;
- a 331 nm: 79 a 87.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +59 ° y +62 °.

Solución muestra: Disolver 500 mg de Naproxeno en etanol y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 154 °C y 158 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: proteger la sustancia y sus soluciones de la luz].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 10 cm × 4,0 mm con fase estacionaria totalmente encapada constituida por octildecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 µm de diámetro. Mantener la temperatura de la columna a 50 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

Solución de fosfato de pH 2,0 - Disolver 1,36 g de fosfato monobásico de potasio en 900 mL de agua y ajustar a pH 2,0 con ácido fosfórico concentrado. Diluir a 1 litro y mezclar.

Fase móvil - *Solución de fosfato de pH 2,0 y acetonitrilo (58:42).* Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 6 mg de ácido 6-metoxi-2-naftoico (impureza O), 6 mg de Impureza L de Naproxeno SR-FA, 6 mg de bromometoxinaftaleno (impureza N), 6 mg de (1RS)-1-(6-metoxinaftalen-2-il) etanol (impureza K) y 6 mg de naproxeno. Transferir a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 20 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar - Disolver 12 mg de Naproxeno en matraz aforado de 20 mL y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 2,0 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Naproxeno, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen 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*: el tiempo de retención del pico de naproxeno debe ser alrededor de 2,5 minutos. La resolución *R* entre el pico de la impureza K y el de naproxeno no debe ser menor a 2,2.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas al menos durante tres veces el tiempo de retención del pico de naproxeno. Identificar los picos que pudieran

aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* y calcular los porcentajes de los picos presentes en la porción de Naproxeno en ensayo con respecto a la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar* de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla. Para el cálculo del contenido de impureza O multiplicar por un factor de 2,0.

<i>Pico</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
impureza O	0,8	0,15
impureza K	0,9	0,10
naproxeno	1,0	-
impureza L	1,4	0,15
impureza N	5,3	0,10
individual desconocida	-	0,10
totales	-	0,30

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Naproxeno, disolver en 50 mL de una mezcla de etanol y agua (80:20) y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación de un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 23,03 mg de C₁₄H₁₄O₃.

OXÍGENO 93 POR CIENTO

Definición - Oxígeno 93 por ciento es Oxígeno extraído del aire mediante un proceso de tamizado molecular. Debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 96,0 por ciento, en volumen, de O₂, el resto está compuesto en su mayoría por argón y nitrógeno y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Gas incoloro e inodoro, comburente. A la temperatura de 20 °C y bajo una presión de 101 kPa, un volumen de oxígeno medicinal se disuelve en aproximadamente 32 volúmenes de agua.

Sustancia de referencia - Oxígeno 93 por ciento SR-FA.

ENSAYOS

Identificación

A - La señal paramagnética que presenta el *Gas de muestra* en la *Valoración* confirma la presencia de oxígeno.

B - El *Gas de muestra* en la *Valoración* debe cumplir con los *Criterios de aceptación*.

Impurezas

(Ver *Tubos detectores de gases* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

DIÓXIDO DE CARBONO

No debe contener más de 300 ppm.

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno 93 por ciento en ensayo $\pm 5\%$, a través de un tubo detector de dióxido de carbono manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

MONÓXIDO DE CARBONO

No debe contener más de 5 ppm.

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno 93 por ciento en ensayo $\pm 5\%$, a través de un tubo detector de monóxido de carbono manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

MONÓXIDO DE NITRÓGENO Y DIÓXIDO DE NITRÓGENO

No debe contener más de 2 ppm en total.

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno 93 por ciento en ensayo $\pm 5\%$, a través de un tubo detector de monóxido y dióxido de nitrógeno manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

DIÓXIDO DE AZUFRE

No debe contener más de 1 ppm.

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno 93 por ciento en ensayo $\pm 5\%$, a través de un tubo detector de dióxido de azufre manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

ACEITE

No debe contener más de 0,1 mg por m³.

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno 93 por ciento en ensayo $\pm 5\%$, a través de un tubo detector de aceite manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

VAPOR DE AGUA

No debe contener más de 67 ppm.

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno 93 por ciento en ensayo $\pm 5\%$, a través de un tubo detector de vapor de agua manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

VALORACIÓN

Realizar el ensayo por *Análisis paramagnético* (ver *Analizador paramagnético para oxígeno* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

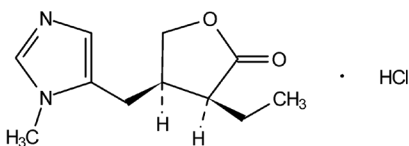
Gas blanco - Emplear Nitrógeno SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas estándar - Emplear Oxígeno 93 por ciento SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas de muestra - Emplear el Oxígeno 93 por ciento en ensayo.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Analizador paramagnético para oxígeno* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*. Determinar el contenido de oxígeno en el gas en ensayo.

PILOCARPINA, CLORHIDRATO DE



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ PM: 244,72 54-71-7

Definición - Clorhidrato de Pilocarpina es Monoclorhidrato de (3*S*-*cis*)-3-etildihidro-4[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2(3*H*)-furanona.

Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros, translúcidos. Higroscópico y sensible a la luz. Sus soluciones son ácidas frente al tornasol. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en etanol; poco soluble en cloroformo; insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Pilocarpina SR-FA. Nitrato de Pilocarpina para Aptitud del Sistema SR-FA (contiene Impureza A de Pilocarpina: (3*R*, 4*R*)-3-etil-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il) metil]-dihidrofuran-2(3*H*)-ona o isopilocarpina).

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

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

B - Una solución 1 en 20 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +88,5° y +91,5°.

Solución muestra: 20 mg por mL, en agua.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 199 y 205 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 3 °C.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 250 mg en 5 mL de ácido sulfúrico (SR): la solución no debe presentar más color que la *Solución de comparación B*.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 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 1,2 mL por minuto.

Solución de fosfato pH 7,7 - Disolver 0,697 g de fosfato diácido de tetrabutilamonio en 950 mL de agua, ajustar a pH 7,7 con amoníaco diluido, diluir a 1 litro y mezclar.

Fase móvil - Solución de fosfato pH 7,7; metanol y acetonitrilo (85,5:5,5:6). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver 1,0 mg de Nitrato de Pilocarpina para Aptitud del Sistema SR-FA en 10 mL de agua y mezclar.

Solución de impureza B de Pilocarpina - Disolver 25 mg de Clorhidrato de Pilocarpina en 25 mL de agua. Transferir 5 mL de esta solución a un recipiente apropiado, agregar 0,1 mL de hidróxido de amonio concentrado y calentar en baño de agua a ebullición durante 30 minutos. Dejar enfriar, transferir a un matraz aforado de 25 mL y completar a volumen con agua. Transferir 3 mL de esta solución a un matraz de 25 mL, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución contiene impureza B de Pilocarpina: ácido (2*S*, 3*R*)-2-etil-3-(hidroximetil)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)butanoico (ácido pilocárpico).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Clorhidrato de Pilocarpina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver con agua, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 20 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Pilocarpina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y la *Solución de impureza B de Pilocarpina* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de pilocarpina debe ser aproximadamente 20 minutos; el orden de elución de los picos debe ser impureza B, impureza C (ácido isopilocárpico: ácido (2*R*, 3*R*)-2-etil-3-(hidroximetil)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-

il)-butanoico), impureza A y pilocarpina; y la resolución ente los picos de impureza A y pilocarpina no debe ser menor de 1,6.

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$.

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 2 veces el tiempo de retención del pico de pilocarpina y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que pudieran estar presentes en el cromatograma de la *Solución muestra* y calcular los porcentajes de cada uno de ellos en la porción de Clorhidrato de Pilocarpina en ensayo en relación a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a impureza A no debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %); la suma de las respuestas de los picos correspondientes a impureza A e impureza B no debe ser mayor a tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1,5 %); la suma de cualquier otra respuesta de picos correspondientes a otras impurezas no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,4 veces la respuesta del pico correspondiente a pilocarpina obtenido con la *Solución estándar* (0,2 %).

Otros alcaloides

Disolver 200 mg de Clorhidrato de Pilocarpina en 20 mL de agua y dividir la solución en dos porciones. A una de las porciones agregar algunas gotas de hidróxido de amonio 6 M y a la otra, agregar algunas gotas de dicromato de potasio (SR): no se debe producir turbidez en ninguna de las dos soluciones.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 3,0 % de su peso.

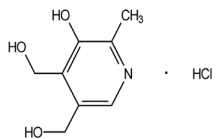
Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Pilocarpina, y disolver en 50 mL de etanol. Agregar 5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M y 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 24,47 mg de

PIRIDOXINA, CLORHIDRATO DE



$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ PM: 205,64 58-56-0

Sinonimia - Clorhidrato de la Vitamina B₆.

Definición - Clorhidrato de Piridoxina es Clorhidrato de 5-hidroxi-6-metil-3,4-piridindimetanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales blancos o casi blancos. Estable al aire. Puede degradarse lentamente por efecto de la luz solar. Sus soluciones poseen un pH de aproximadamente 3. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en etanol; insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Piridoxina SRFA. Impureza A de Piridoxina SR-FA: 6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-7-ol.

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>.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,003 %.

Contenido de cloruro

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Clorhidrato de Piridoxina, transferir a un erlenmeyer con tapón de vidrio y disolver en 50 mL de metanol. Agregar 5 mL de ácido acético glacial, 2 a 3 gotas de eosina (SR) y titular con nitrato de plata 0,1 M (SV). Cada mL de nitrato de plata 0,1 M equivale a 3,545 mg de Cl. Debe contener no menos de 16,9 % y no más de 17,6 % de Cl, calculado sobre la sustancia seca.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Sustancias relacionadas

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.

Fase móvil - Disolver 2,72 g de fosfato monobásico de potasio en 900 ml de agua, ajustar a pH 3,0 con ácido fosfórico diluido, completar a 1 litro con agua y mezclar.

Solución de resolución - Disolver 2,5 mg de Impureza A de Piridoxina SR-FA y 2,5 mg de clorhidrato de 4-deoxipiridoxina (impureza B) en agua en un matraz aforado de 50,0 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar - Pesar una cantidad apropiada y realizar diluciones cuantitativas para obtener una solución que contenga exactamente alrededor de 2,5 µg de Clorhidrato de Piridoxina SR-FA por mL en agua.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Piridoxina, transferir a un matraz aforado de 10 mL, disolver y completar a volumen con agua.

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 piridoxina debe ser de 12 minutos y la resolución *R* entre los picos de la impureza A y de la impureza B de piridoxina no debe ser menor de 1,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas al menos durante tres veces el tiempo de retención del pico de piridoxina. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra*. Calcular los porcentajes de los picos presentes en la porción de Clorhidrato de Piridoxina en ensayo con respecto a la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar* de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla. Para el caso de impureza A multiplicar por un factor de corrección de 1,5. Ignorar la respuesta de cualquier pico con una respuesta menor de 0,05

veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*.

<i>Pico</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
piridoxina	1,0	
impureza A	1,7	0,10
impureza B	1,9	0,15
individual	-	0,10
desconocida	-	
totales	-	0,2

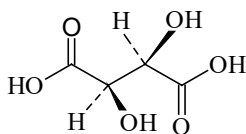
Solventes residuales <715>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Clorhidrato de Piridoxina, transferir a un erlenmeyer, disolver en 5 mL de ácido fórmico anhidro, agregar 50 mL de anhídrido acético 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 20,56 mg de $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$.

TARTÁRICO, ÁCIDO



$C_4H_6O_6$ PM: 150,09 87-69-4

Sinonimia - Ácido *L*(+)-Tartárico

Definición - Ácido Tartárico es Ácido [*R*-(*R**,*R**)]-2,3-dihidroxiбутандиоico. Debe contener no menos de 99,7 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_4H_6O_6$, previamente secado sobre pentóxido de fósforo durante 3 horas y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino fino o granular de color blanco o cristales incoloros, translúcidos. Inodoro y estable al aire. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe responder a los ensayos para *Tartrato* <410>.

B - Someter a ignición una porción de Ácido Tartárico: se debe descomponer gradualmente, emitiendo un olor similar al del azúcar quemada.

C - Disolver 5,0 g de Ácido Tartárico en agua destilada y diluir hasta llegar a 50 mL. El pH de la solución que se obtiene debe ser menor a 4,0 (ver 250. *Determinación del pH*).

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 12,0° y + 12,8°.

Solución muestra: 200 mg por mL en agua.

Pérdida por secado <680>

Secar sobre pentóxido de fósforo durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de oxalato

A 10 mL de una solución de Ácido Tartárico 1 en 10, agregar hidróxido de amonio 6 M para neutralizar y agregar 10 mL de sulfato de calcio (SR): no se debe producir turbidez.

Límite de cloruro <560>

A 10 mL de una solución de Ácido Tartárico 1 en 100, agregar 3 gotas de ácido clorhídrico y 1 mL de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Ácido Tartárico, previamente secado sobre pentóxido de fósforo, transferir a un erlenmeyer y disolver en 40 mL de agua. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 M (SV). Cada mL de hidróxido de sodio 1 M equivale a 75,04 mg de $C_4H_6O_6$.

MONOGRAFÍAS
PRODUCTO TERMINADO

DOXORUBICINA, CLORHIDRATO DE PARA INYECCIÓN

Definición - Clorhidrato de Doxorubicina para Inyección es *Clorhidrato de Doxorubicina* con o sin excipientes. Debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$. Debe ser estéril y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Esta monografía no aplica para formulaciones en las que el Clorhidrato de Doxorubicina está presente como formulación liposomal.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de vidrio Tipo I monodosis o multidosis, en heladera.

Precaución - *Manipular el Clorhidrato de Doxorubicina para Inyección con sumo cuidado, evitando la inhalación de sus partículas y el contacto con la piel*

ENSAYOS

Identificación

A - Agitar una cantidad de polvo que contenga 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina con 5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M, extraer 2 mL de la solución resultante con dos porciones de 5 mL de éter y descartar la fase etérea. Diluir la solución acuosa con etanol para obtener una solución de clorhidrato de doxorubicina al 0,001 %. El espectro de absorción ultravioleta de la solución resultante, en el rango de 220 a 550 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), debe exhibir máximos a 234, 252, 288 y 495 nm.

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*.

Aspecto de la solución reconstituida

Reconstituir el Clorhidrato de Doxorubicina para Inyección según se indica en el rótulo. La solución reconstituida debe cumplir con los requisitos según se indica en 280. *Disolución completa*, ser transparente e incolora y estar libre de partículas extrañas cuando se realiza una inspección visual.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5. Reconstituir el Clorhidrato de Doxorubicina para Inyección según se indica en el

rótulo con agua para inyectables. Transferir cuantitativamente a un vaso de precipitados, mezclar y determinar el valor de pH.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0 %; determinado sobre 0,1 g.

Sustancias relacionadas - [NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso. Proteger las soluciones de la luz].

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema – Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra – Pesar exactamente una cantidad de Clorhidrato de Doxorubicina para Inyección, equivalente a 50 mg de clorhidrato de doxorubicina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida A – Transferir 1,0 mL de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida B – Transferir 1,0 mL de la *Solución muestra diluida A* a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Procedimiento – Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución muestra* y las *Soluciones muestra diluida A* y *B*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Cromatografiar la *Solución muestra* durante al menos 3,5 veces el tiempo de retención del pico principal: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico secundario debe ser mayor a la mitad de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra diluida A* (0,5 %); la suma de las respuestas de los picos secundarios no deber ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida A* (2,0 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra diluida B* (0,1%).

Uniformidad de unidades de dosificación <740> Debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

No debe contener más de 2,2 Unidades de Endotoxina por mg de clorhidrato de doxorubicina, empleando una solución de aproximadamente 1,1 mg por mL de clorhidrato de doxorubicina, preparada a partir de Clorhidrato de Doxorubicina para Inyección.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos, según se indica en el *Método de filtración por membrana*. Para este método, antes de filtrar, recolectar asépticamente el contenido de todos los envases con la ayuda de 200 mL de la *Solución A*.

Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso. Proteger las soluciones de la luz].

Sistema cromatográfico, Fase Móvil, Solución de resolución, Preparación estándar y Aptitud del sistema – Proceder según se indica en *Valoración en Clorhidrato de Doxorubicina*.

Preparación muestra - Transferir el contenido de no menos de diez envases de Clorhidrato de Doxorubicina para Inyección a un recipiente apropiado y mezclar. Pesar el equivalente a 50 mg de clorhidrato de doxorubicina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

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 $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ en Clorhidrato de Doxorubicina para Inyección, de acuerdo a la cantidad declarada.

DOXORUBICINA, CLORHIDRATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE

Definición - El Clorhidrato de Doxorubicina Solución Inyectable es una solución estéril con o sin excipientes. Debe contener no menos de 92,5 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Solución rojiza.

Esta monografía no aplica para formulaciones en las que el Clorhidrato de Doxorubicina está presente como formulación liposomal.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de vidrio tipo I monodosis o multidosis, en heladera.

ENSAYOS

Identificación

A - Diluir el Clorhidrato de Doxorubicina Solución Inyectable con suficiente cantidad de etanol para obtener una solución de clorhidrato de doxorubicina al 0,001 %. El espectro de absorción ultravioleta de la solución obtenida, en el rango de 220 a 550 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), debe exhibir máximos a 234, 252, 288 y 495 nm.

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*.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5.

Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

Sustancias relacionadas - [NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso. Proteger las soluciones de la luz].

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema – Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar (generación de impureza D) - Pesar exactamente alrededor 10 mg de Doxorubicina Clorhidrato SR-FA, disolver con 5 mL de agua y 5 mL de ácido ortofosfórico y dejar actuar 30 minutos. Ajustar pH a 2,6 con una solución de hidróxido de sodio 8 %, agregar 15 mL de acetonitrilo y 10 mL de metanol y mezclar.

Solución muestra – Transferir un volumen de

Clorhidrato de Doxorubicina Solución Inyectable equivalente a 100 mg de clorhidrato de doxorubicina, a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida A – Transferir 1 mL de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 mL, disolver con *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución muestra diluida B - Diluir 1 mL de la *Solución muestra diluida A* a 10 mL.

Procedimiento – Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución estándar*, la *Solución muestra* y las *Soluciones muestra diluidas A* y *B*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Cromatografiar la *Solución muestra* durante al menos 3,5 veces el tiempo de retención del pico principal: el tiempo de retención relativo de (8S,10S)-6,8,10,11-tetrahidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (impureza D: doxorubicina aglicona, doxorubicinona con un tiempo de retención aproximado de 8 minutos) es de 0,4. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, identificar el pico correspondiente a la impureza D empleando la *Solución estándar*. La respuesta del pico correspondiente a la impureza D no debe ser mayor a tres veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida A* (3,0%). La respuesta de ningún pico secundario debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida A* (1,5%). La suma de las respuestas de todos los picos secundarios no debe ser mayor a cinco veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida A* (5,0%). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra diluida B* (0,1%).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

No debe contener más de 2,2 Unidades de endotoxina por mg de clorhidrato de doxorubicina, empleando una solución de aproximadamente 1,1 mg por mL de clorhidrato de doxorubicina, preparada diluyendo una porción de Clorhidrato de Doxorubicina Solución Inyectable.

Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso. Proteger las

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

soluciones de la luz].

Sistema cromatográfico, Fase Móvil, Solución de resolución, Preparación estándar y Aptitud del sistema – Proceder según se indica en *Valoración en Clorhidrato de Doxorubicina*.

Preparación muestra - Transferir el contenido de no menos de diez envases de Clorhidrato de Doxorubicina Solución Inyectable a un recipiente apropiado y mezclar. Transferir un volumen equivalente a 50 mg de clorhidrato de doxorubicina, a un matraz aforado de 50 mL, diluir con *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

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 $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ en Clorhidrato de Doxorubicina Solución Inyectable, de acuerdo a la cantidad declarada.

HALOPERIDOL

SOLUCIÓN INYECTABLE

Definición - La Solución Inyectable de Haloperidol es una solución estéril de *Haloperidol* en *Agua para Inyectables*, preparada con *Ácido Láctico*. Debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - Haloperidol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos 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*.

Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 3,8.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe contener menos de 71,4 Unidades de Endotoxina por mg de haloperidol.

Ensayo de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

Sustancias relacionadas

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- Cloroformo, metanol y amoníaco 13,5 M (92:8:1).

Solución muestra A - Emplear Solución Inyectable de Haloperidol.

Solución muestra B - Preparar una dilución 1 en 100 de Solución Inyectable de Haloperidol en metanol.

Solución muestra C - Preparar una dilución 1 en 200 de Solución Inyectable de Haloperidol en metanol.

Revelador - Emplear una solución preparada disolviendo 100 g de ácido tartárico en 500 mL de agua. Agregar 50 mL de iodobismutato de potasio (SR1) y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa un volumen de *Solución muestra A* equivalente a 0,1 mg de haloperidol, y volúmenes iguales al aplicado para la *Solución muestra A*, de *Solución muestra B* y *Solución muestra C*. 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. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y examinar bajo luz visible: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de *Solución muestra A* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución muestra B* y no más de una mancha secundaria debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución muestra C*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 247 nm y una columna de 15 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unida a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,8 mL por minuto.

Solución reguladora de fosfato pH 4,0 - Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 1.000 mL de agua. Ajustar a pH 4,0 con ácido fósfórico.

Fase móvil - Metanol y *Solución reguladora de fosfato pH 4,0* (55:45). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación madre del estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Haloperidol SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por mL.

Preparación estándar - Transferir 2,0 mL de la *Preparación madre del estándar* a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg de haloperidol por mL.

Preparación muestra - Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Haloperidol, equivalente a 5 mg de haloperidol, a un matraz aforado de 25 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 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 durante al menos 2,5 veces el tiempo de retención del haloperidol y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ en la Solución Inyectable de Haloperidol, de acuerdo a la cantidad declarada.

ISONIAZIDA COMPRIMIDOS

Definición - Los Comprimidos de Isoniazida deben contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_6H_7N_3O$ y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - Isoniazida SR-FA.

Conservación - En envases inactínicos bien cerrados. Proteger de la luz.

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 madre de muestra - Preparar una solución con una concentración de aproximadamente 0,1 mg por mL de isoniazida, en agua, a partir de una porción del polvo de los comprimidos finamente pulverizados.

Solución muestra - Transferir 10,0 mL de *Solución madre de muestra* a un matraz aforado de 100 mL, agregar 2,0 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y completar a volumen con agua.

El espectro de absorción ultravioleta obtenido a partir de la *Solución muestra* debe exhibir máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una solución de Isoniazida SR-FA preparada de la misma manera.

Ensayo de disolución <320>

Aparato 1: 100 rpm.

Medio: ácido clorhídrico 0,01 M; 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. Determinar la cantidad de $C_6H_7N_3O$ disuelta a partir de las absorbancias en el ultravioleta, a la longitud de onda de máxima absorción, 263 nm, comparando con una *Solución estándar* de Isoniazida SR-FA diluida en el mismo medio.

Tolerancia - No menos de 80 % (*Q*) de la cantidad declarada de $C_6H_7N_3O$ se debe disolver en 45 minutos.

Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

Procedimiento para la uniformidad de contenido.

Diluyente - Ácido clorhídrico 0,1 M en agua (3 en 100).

Solución muestra - Reducir a polvo fino un comprimido de isoniazida y transferir cuantitativamente con la ayuda de 200 mL de agua a un matraz aforado de 500 mL. Agitar durante 30 minutos, completar a volumen con agua y mezclar. Filtrar y descartar los primeros 20 mL del filtrado. Diluir una porción del filtrado cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 10 µg de isoniazida por mL.

Solución estándar - Pesar exactamente una cantidad de Isoniazida SR-FA, disolver con agua y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 10 µg de isoniazida por mL.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, 263 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco. Calcular la cantidad de $C_6H_7N_3O$ en cada comprimido de isoniazida.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración en Isoniazida*. Emplear una columna de 30 cm de largo en lugar de 25 cm de largo.

Solución reguladora, Fase móvil y Preparación estándar - Proceder según se indica en *Valoración en Isoniazida*.

Preparación muestra - Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte Comprimidos de Isoniazida. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 32 mg de isoniazida, transferir a un matraz aforado de 100 mL, agregar 40 mL de *Fase móvil* y sonicar durante 10 minutos. Dejar reposar hasta que alcance la temperatura ambiente, completar a volumen con *Fase móvil* y centrifugar durante 5 minutos. Emplear el líquido sobrenadante.

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 capacidad *k'* no debe ser menor de 2,35; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 1.800 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

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 $C_6H_7N_3O$ Comprimidos de Isoniazida, de acuerdo a la cantidad declarada.

LIDOCAÍNA, CLORHIDRATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE

Definición - La Solución Inyectable de Clorhidrato de Lidocaína es una solución estéril de *Clorhidrato de Lidocaína en Agua para Inyectables* o una solución estéril de *Lidocaína*, empleando como coadyuvante *Ácido Clorhídrico en Agua para Inyectables*. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Lidocaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases monodosis o multidosis, de vidrio Tipo I.

ENSAYOS

Identificación

A - Evaporar una porción de Solución Inyectable de Clorhidrato de Lidocaína hasta sequedad: el residuo obtenido debe responder al ensayo de *Identificación A* en *Clorhidrato de Lidocaína*.

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 del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 7,0.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe contener menos de 1,1 Unidades de Endotoxina por mg de clorhidrato de lidocaína.

Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos para inyectables de pequeño volumen.

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. Se debe mantener la temperatura de la columna entre 20,0 y 25,0 °C ± 0,1 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

Fase móvil - Mezclar 50 mL de ácido acético glacial y 930 mL de agua. Ajustar a pH 3,40 con hidróxido de sodio 1 M. Mezclar aproximadamente 4 volúmenes de esta solución con 1 volumen de acetonitrilo, de manera que el tiempo de retención de lidocaína sea entre 4 a 6 minutos. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Clorhidrato de Lidocaína SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 mL y disolver en *Fase móvil*. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Preparar una solución de *Metilparabeno* en *Fase móvil* de aproximadamente 220 µg por mL. Mezclar 2 mL de esta solución y 20 mL de la *Preparación estándar*.

Preparación muestra - Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Clorhidrato de Lidocaína, equivalente a 100 mg de clorhidrato de lidocaína, a un matraz aforado de 50 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*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %. Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de lidocaína y metilparabeno no debe ser menor de 3,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ en la Solución Inyectable de Clorhidrato de Lidocaína, de acuerdo a la cantidad declarada.

LIDOCAÍNA, CLORHIDRATO DE SOLUCIÓN TÓPICA

Definición - La Solución Tópica de Clorhidrato de Lidocaína debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - Lidocaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

A - Evaporar una porción de Solución Tópica de Clorhidrato de Lidocaína hasta sequedad: el residuo obtenido debe responder al ensayo de *Identificación A* en *Clorhidrato de Lidocaína*.

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

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos microbiológicos.

Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 7,0.

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 1,5 mL por minuto.

Fase móvil - Mezclar 50 ml de ácido acético glacial y 930 ml de agua. Ajustar a pH 3,4 con hidróxido de sodio 1 M. Mezclar 4 volúmenes de esta solución con 1 volumen de acetonitrilo. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Preparar una solución de *Metilparabeno* en *Fase móvil* de aproximadamente 220 µg por mL. Mezclar 2 mL de esta solución y 20 mL de la *Preparación estándar*.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Clorhidrato de Lidocaína SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 mL y disolver en *Fase móvil*. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación muestra - Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Tópica de Clorhidrato de Lidocaína, equivalente a 100 mg de clorhidrato de lidocaína, a un matraz aforado de 50 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*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %. Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de lidocaína y metilparabeno no debe ser menor de 3,0.

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 $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ en la Solución Tópica de Clorhidrato de Lidocaína, de acuerdo a la cantidad declarada.

MIDAZOLAM

SOLUCIÓN INYECTABLE

Definición - La Solución Inyectable de Midazolam es una solución estéril de Midazolam en *Agua para Inyectables* conteniendo ácido clorhídrico o de Midazolam Clorhidrato en *Agua para inyectables*. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{18}H_{13}ClFN_3$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones. Puede contener alcohol bencílico.

Sustancias de referencia - Midazolam SR-FA.
Alcohol bencílico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos monodosis 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*.

Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

Determinación del pH <250>

Entre 2,5 y 3,7.

Sustancias relacionadas

[NOTA: mantener todas las soluciones en la oscuridad durante al menos dos horas antes de comenzar la cromatografía.]

Sistema cromatográfico, Solución A, Fase móvil y Solución de resolución - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable de Midazolam, equivalente a 10 mg de Midazolam, a un matraz aforado de 20 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida - Transferir un 1 mL exactamente medido de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 200 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*: la resolución *R* entre los picos de *N*-

desalquilflurazepam y midazolam 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 20 µL) de la *Solución de resolución*, la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Cromatografiar la *Solución muestra* durante no menos de tres veces el tiempo de retención del pico de midazolam: la respuesta de ningún pico secundario obtenido a partir del cromatograma de la *Solución muestra* debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra diluida* (0,5 %); la suma de las repuestas de todos los picos secundarios en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a 4,0 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra diluida* (2,0 %).

Determinación de Alcohol Bencílico

[NOTA: este ensayo debe realizarse sólo cuando la formulación indique que contiene alcohol bencílico]

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 de porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Solución reguladora - Disolver alrededor de 3,4 g de fosfato monobásico de sodio en 950 mL de agua, ajustar a pH 3,5 con ácido fosfórico y diluir a 1 litro con el mismo solvente.

Fase móvil - *Solución amortiguadora* y acetonitrilo (13:7). Filtrar y degasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Preparar una solución que contenga aproximadamente 0,5 mg por mL de Alcohol bencílico SR-FA y 0,05 mg por mL de Midazolam SR-FA en *Fase móvil*.

Solución estándar - Pesar exactamente una cantidad apropiada de Alcohol Bencílico SR-FA, disolver en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por mL.

Solución muestra - Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable de Midazolam a un matraz aforado y diluir con *Fase móvil* para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 0,5 mg de alcohol bencílico 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 alcohol bencílico y midazolam no debe ser menor de 6,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento – Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µL) de la *Solución de resolución*, la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de Alcohol Bencílico en la Solución Inyectable de Midazolam en ensayo, en base a la cantidad declarada. El contenido de Alcohol Bencílico en la muestra debe cumplir con los requisitos de aceptación según se indica en 80. *Conservantes*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe contener menos de 8,33 Unidades de Endotoxina por mg de Midazolam.

Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

[NOTA: mantener todas las soluciones en la oscuridad durante al menos dos horas antes de comenzar la cromatografía.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por

octadecilsilano químicamente unido a partículas de porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Solución A - Ácido fosfórico 0,1 M y trietilamina 0,03M (50:50). Ajustar a pH 3,5 con hidróxido de sodio 0,1 M.

Fase móvil - Metanol y *Solución A* (72:28). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación muestra - Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Midazolam, equivalente a 10 mg de Midazolam, a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación estándar – Pesar exactamente una cantidad apropiada de Midazolam SR-FA, disolver en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por mL.

Solución de resolución – Preparar una solución que contenga 0,1 mg por mL de *N*-desalquilflurazepam y 0,1 mg por mL de Midazolam SR-FA en 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 *N*-desalquilflurazepam y midazolam no debe ser menor de 3,0; 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 *Solución de resolución*, la *Preparación estándar*, y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₈H₁₃ClFN₃ en la Solución Inyectable de Midazolam en ensayo, en base a la cantidad declarada.

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 mercurico (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_3 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_3) 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_2PO_4 , en agua para obtener 1 litro. Esta solución contiene el equivalente a 0,10 mg de fosfato (PO_4) 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_4) 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 ± 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 ± 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 ± 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 (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 (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 - CH_3CHO - (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 μm 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 CH_3CHO 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 %).

Stancias 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 ± 25 °C hasta peso constante: el residuo no pesa más 3 mg (0,3 % como 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.

Niquel - 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 CH₃COOH).

Agua - 5 mL con 5 mL de disulfuro de carbono proporciona una solución transparente.

Acetato de amonio - NH₄C₂H₃O₂ - (PM: 77,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Acetato de *n*-butilo - CH₃COO(CH₂)₃CH₃ - (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 - C₄H₆CdO₄ · 2H₂O - (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(C₂H₃O₂)₂ · H₂O - (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 CH₃COOH).

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 SO₄ (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 SO₄).

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(CH₃COO)₂ · 2H₂O - (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 SO₄).

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 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 %).

Álcali 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 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- α -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 - $\text{Mg}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ - (PM: 214,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Acetato de mentilo - (*Acetato de 2-isopropil-5-metilciclohexilo*) - $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ - 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 - $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$ - (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) - $\text{C}_4\text{H}_6\text{HgO}_4$ - (PM: 318,7) - Cristales blancos, fácilmente solubles en agua, solubles en alcohol.

Acetato de plomo - $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - (PM: 379,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Acetato de potasio - $\text{KC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ - (PM: 98,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Acetato de sodio - $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - (PM: 136,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Acetato de sodio anhidro - $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ - (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*) - $\text{UO}_2(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - (PM: 424,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Acetato de vinilo - $\text{CH}_3\text{COOCHCH}_2$ - (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 μm 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 $\text{CH}_3\text{COOCHCH}_2$ no debe ser menor de 99,0 % de la respuesta total.

Acetato mercúrico - $\text{Hg}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ - (PM: 318,7) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Acetilacetona - (*Pentano-2,4-diona*) - $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ - (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 μ 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 μ 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 0,01 mg 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 ± 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 - (β -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 absorptividad no mayor de 0,03, a 420 nm.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Ácido bórico - H_3BO_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'-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-Dihidroxi-naftaleno-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 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 $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$ no es menor de 97 % del área total.

Ácido 2,5-dihidroxi benzoico - $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$ - (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 CH_2O_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 fenoftaleína (SR1). Cada mL de hidróxido de sodio 1 M consumido equivale a 46,03 mg de CH_2O_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 - H_3PO_4 - (PM: 98,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ácido fosfórico diluido - Ácido fosfórico al 10 %.

Ácido fosforoso - H_3PO_3 - (PM: 82,0) - Masa cristalina blanca muy higroscópica y delicuescente; se oxida lentamente por el oxígeno (aire) a H_3PO_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 indigo 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 SO₄ (0,02 %).

Ácido ftálico - C₈H₆O₄ - (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 fenolftaleína (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 C₈H₆O₄. Contiene no menos de 98 %.

Intervalo de fusión <260> - Entre 205 y 209 °C, con descomposición, empleando un tubo capilar cerrado.

Ácido gálico - C₆H₂(OH)₃COOH · H₂O - (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 (SO₄), 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) - C₃₀H₄₆O₄ - (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_f* de aproximadamente 0,3 correspondiente al ácido β-glicirrónico y una mancha más pequeña con un valor de *R_f* 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 - C₆H₁₂O₇ - (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 C₆H₁₂O₇. 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 - C₇H₆O₃ - (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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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-hidroxiisoftálico - $C_8H_6O_4$ - (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 molibídico - (*Ácido molibídico al 85 %*) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ácido monocloroacético - $CH_2ClCOOH$ - (PM: 94,5) - Cristales incoloros o blancos,

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 CH_2ClCOOH . 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 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 - HNO_3 - (PM: 63,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ácido nítrico fumante - (*Ácido nítrico al 90 %*) - 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 %*) - HClO_4 - (PM: 100,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado (que contenga entre 70,0 y 72,0 % de HClO_4).

Ácido periódico - H_5IO_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 iodo 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 H_5IO_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 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 - CH_3COCOOH - (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 CH_3COCOOH . Contiene no menos de 98,5 % de CH_3COCOOH .

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*) - H_2SeO_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 yoduro 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 H_2SeO_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 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 - HSO_3NH_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 HSO_3NH_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 SO₄ (0,05 %).

Ácido sulfanílico - p-NH₂C₆H₄SO₃H . H₂O - (PM: 191,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ácido sulfosalicílico - (PM: 254,2) - C₆H₃(COOH)(OH)(SO₃H)-1,2,5 . 2H₂O - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ácido sulfúrico - H₂SO₄ - (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 - H₂SO₃ - (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 - H₂C₄H₄O₆ - (PM: 150,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ácido 2-tiobarbitúrico - C₄H₄N₂O₂S - (PM: 144,6) - Laminillas blancas. Poco soluble en agua.

Punto de fusión <260> - Aprox. 236 °C, con descomposición.

Ácido tioglicólico - HSCH₂COOH - (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 - CH₃C₆H₄SO₃H . H₂O (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 CH₃C₆H₄SO₃H . H₂O. 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_4 (0,01 %).

Ácido *p*-toluico - $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ - (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 $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$. Contiene no menos de 98 %.

Intervalo de fusión <260> - Aprox. 181 ± 2 °C.

Ácido tricloroacético - CCl_3COOH - (PM: 163,4) Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ácido trifluoroacético - $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ - (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 $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$. Contiene no menos de 99 %.

Ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico - (PM: 347,2) - $\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - 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 $\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3\text{SO}_3\text{H}$. Contiene no menos de 98 %.

Ácido valérico - $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$ - (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 $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$: no debe contener menos de 99,0 % de $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$.

Acrilamida - (*Propenamida*) - $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$ - (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 - $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ - (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 6×10^4 a 20×10^6 y de los poliósidos de pesos moleculares relativos entre 3×10^4 y 5×10^6 .

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 - H_2O - (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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 fenolftaleína (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 CH₃COOH).

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 NH₃).

Alcohol deshidratado - Ver *Etanol absoluto*.

Alcohol diluido – (*Etanol diluido*) - Diluir 100 mL de etanol con 100 mL de agua.

Alcohol 3,4-dimetoxibencílico - (CH₃O)₂C₆H₃CH₂OH - (PM: 168,2) - Emplear un reactivo analítico de grado apropiado.

Alcohol dodecílico - Ver 1-Dodecanol.

Alcohol etílico - (*Alcohol; Etanol*) - C₂H₅OH - (PM: 46,1) - Ver *Etanol*.

Alcohol 2-hidroxibencílico - C₇H₈O₂ - (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 C₇H₈O₂ 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) - (CH₃)₂CHCH₂OH - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Alcohol isopropílico - (*2-Propanol*) - (PM: 60,1) - (CH₃)₂CHOH - 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 fenolftaleína (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*) - CH₃(CH₂)₈OH (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 silicea para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con Na₂CO₃ y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silicea se lava con ácido, luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silicea 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 C₉H₂₀O.

Índice de refracción <230> - Entre 1,432 y 1,434, a 20 °C.

Alcohol polivinílico - (C₂H₄O)_n - 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)- CH₃CH₂CH₂OH - 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 fenoltaleína (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 CH₃COOH).

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 NH₃).

Alcohol terbutílico - (2-metil-2-propanol; 1,1-dimetil etanol) - C₄H₁₀O - (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) - C₈H₈O₂ - (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) - C₉H₈O - (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 acetaldéhdico, 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) - C₁₄H₇NaO₇S · H₂O - (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-antracenona) - $C_{21}H_{22}O_9 \cdot H_2O$ - (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*) - $AlNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ - (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 μm . 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 parar 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 (Na_2SO_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.

α -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-benzenodisulfonamida - $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ - (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*

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 iodo, 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 yoduro 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 iodo 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 amarillo; 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 $\times$ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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- β -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 $\times$ 4,0 mm recubierta con fase estacionaria constituida por octadecilsilano desactivado para bases de 5 μ 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 μ 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 μ m (N° 20) (pasando entre 85 y 100 %) y se retiene por un tamiz de 600 μ 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 NaAsO₂).

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 iodomercúrio 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 iodomercúrio de potasio (SR) y agregar a la otra iodo (SR): no se produce turbidez en ninguna de las porciones.

Asiaticósido -
(2 α ,3 β 23-trihidróxi-4 α -urs-12-en-28-oato-deO-6-d

esoxi- α -L-manopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O- β -D-glucopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopiranosilo) - C₄₈H₇₈O₁₉ - (PM: 959,0) - Polvo blanco, higroscópico, soluble en metanol, poco soluble en alcohol, insoluble en acetonitrilo. 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(NH₂)CH₂CONH₂ . H₂O - (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 SO₄ (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 - NaN₃ - (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) - C₁₇H₁₂NNaO₈S₂ - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Azufre - Emplear *Azufre precipitado*.

Azul brillante de Coomassie R-250 - (PM: 826,0) - C₄₅H₄₄N₃O₇S₂Na - Polvo marrón. (CI 42660).

Azul de anilina - Colorante soluble en agua que consiste en una mezcla de trisulfonatos de trifenilpararosanilina y de difenilrosanilina.

Azul de hidroxinaftol - C₂₀H₁₂N₂O₁₁S₃Na₂ - (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 absorptividad - La relación entre la absorptividad (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-(Dietil-amino)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 absorbancia a 525 nm, empleando agua como blanco: la absorbancia no excede 0,20.

Absortividad molar <470> - Su absorptividad 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 absorbancias de las tres *Soluciones estándar* a 525 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando la solución del cuarto erlenmeyer como blanco. Graficar las absorbancias en la abscisa y la cantidad de hidrocortisona en la ordenada sobre papel milimetrado y trazar la curva que mejor se ajuste: la absorbancia de cada solución es proporcional a la concentración y la absorbancia 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-hidroxi-metil-10- β -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 calomel-platino. 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.

Benzidrol - (α -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 silíceas 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 el inyector, el detector y la columna a aproximadamente 180 , 280 y 190°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°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 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 el inyector, la columna y el detector a aproximadamente 180 , 195 y 250°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°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 $<260>$ - Entre 47 y 49°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°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 $<260>$ - Entre 113 y 115°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°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 $<260>$ - Entre 53 y 55°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 $<260>$ - Aprox. 170°C , con descomposición.

Bicarbonato de potasio - KHCO_3 - (PM: 100,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Bicarbonato de sodio - 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 - (α, α' -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 %.

Bisbenzimidazolo - (*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'-espirobis[1,3,2-dioxafosforinano] - $\text{C}_{41}\text{H}_{82}\text{O}_6\text{P}_2$ - (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 $\times$ 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 Na_2CO_3 y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, 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 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 $\times$ 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 Na_2CO_3 y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, 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 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 - NH_4HSO_4 - (PM: 115,1) - Cristales blancos. Fácilmente soluble en agua;

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 NH_4HSO_4 . Contiene no menos de 98 %.

Bisulfato de potasio - KHSO_4 - (PM: 136,2) - Masas delicuescentes, blancas fundidas o gránulos. Muy soluble en agua. Cuando se incinera, se generan SO_3 y H_2O , 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 H_2SO_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 SO_4 (0,02 %).

Boldina

(*1,10-Dimetoxi-6- α -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 μL 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 - 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 NaBH_4 en la muestra por la fórmula siguiente:

$$[(35,0)(0,25)] - 0,1 V)4,729$$

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 - KBrO_3 - (PM: 167,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Bromo - Br - (PA: 79,90) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

α-Bromo-2-acetonaftona - (*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 - NH_4Br - (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 negros-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 iodo - 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 - NO₂C₆H₄CH₂Br - (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 R₂O₃ - 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 presenten 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 - (C₄H₉)₄NBr - (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 × 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 silíceas para cromatografía de gases 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, 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 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 aproximada-

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 me-

tóxido 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 μ 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 - C₂H₅NO₂ - (PM: 75,1) - Cristales blancos. Fácilmente soluble en agua.

Intervalo de fusión <260> - Entre 54 y 56 °C.

Carbazol - C₁₂H₉N - (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 C₁₂H₉N 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 estricnina 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 yoduro mercúrico (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 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 - CaCO_3 - (PM: 100,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Carbonato de calcio, estándar para quelatometría - 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 - K_2CO_3 - (PM: 138,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Carbonato de sodio - Emplear Carbonato de sodio anhidro.

Carbonato de sodio anhidro - Na_2CO_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 Mojonner, 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[α]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.

4-Cianopiridina - (Isonicotinonitrilo; 4-piridincarbonitrilo; Nitrilo del ácido isonicotínico)

- $C_6H_4O_2$ - (PM: 104,1) - Emplear uno de grado apropiado, con un contenido de no menos de 98 %.

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 μ 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 (2E)- y (2Z)-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 iodo 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 iodo (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 - (*Di*clorhidrato 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 nitrobenzeno, 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_2 - (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 - $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}$ - (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 $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}$ no es menor de 99,9 % del área total.

Intervalo de fusión <260> - Entre 79 y 80 °C.

p-Cloroacetanilida - $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}$ - (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 - $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Cl}$ - (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 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Cl}$ no es menor de 97,5 % del área total.

3-Cloroanilina - $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}$ - (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 $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}$ no es menor de 99 % del área total.

Índice de refracción <230> - Entre 1,592 y 1,596, a 20 °C.

Clorobenceno - $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ - (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 - $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClO}$ - (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 monoclorhidrato - (PM: 116,0) - $\text{C}_2\text{H}_6\text{ClN}$. 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 $C_2H_6ClN \cdot HCl$ 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 $\times$ 3,2 mm con una fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano al 7 % sobre 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 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 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 ± 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 (CH_3CO) - 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 titulando 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 CH_3CO . 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 nitrobenceno, 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 - CH_3COCl - (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 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 - NH_4Cl - (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 - 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 silíceas 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 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) - CaCl_2 - (PM: 111,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Cloruro de cesio - 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 - $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{ClN}$ - (PM: 320,0) - Emplear uno de grado apropiado.

Cloruro de cinc anhidro pulverizado - Emplear *Cloruro de cinc* secado y pulverizado.

Cloruro de colina - $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ - (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 $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ClNO}$. 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) - $(\text{NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCl}$ - 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) - $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ - (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, deliquescentes. 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 - $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - (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 nitrobenzoilo - $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_3$ - (PM: 185,6) - Masa cristalizada o cristales

amarillos que se descomponen 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*) - $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - (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 - $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$ - (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 nitrobenzono, 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 $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$. Contiene no menos de 98 %.

Cloruro de trifeniltetrazolio - $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ - (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 betain 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 recrystalización 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 mercuríco - $HgCl_2$ - (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 - $TiCl_4$ - (PM: 239,8) - Polvo fino, blanco, cristalino. Poco soluble en agua fría; moderadamente soluble en agua en ebullición; insoluble en alcohol. *Precaución* - *Venenoso; 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 $TiCl_4$. 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-hidroxi-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 µL 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 μ 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 iodo 0,1 N determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución de iodo 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 al-

cohol. 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 - $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{N}$ - (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 yoduro de potasio*.

Diclorofluorometano - CHCl_2F - (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 CHCl_2F 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 cristallizador 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 µl) 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 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 CH₃COOH).

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 - (OCH₂CH₂OCH₂CH₂OOCH₂CH₂COO)_n - 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 - C₄H₁₃N₃ - (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*) - C₂₄H₃₈O₄ - (PM: 390,6) - Emplear uno de grado apropiado.

Difenilamina - (C₆H₅)₂NH - (PM: 169,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Difenilantraceno - (*9,10-Difenilantraceno*) - C₂₆H₁₈ - (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) - C₁₄H₁₆BNO - (PM: 225,1) - Polvo cristalino blanco.

Intervalo de fusión <260> - Entre 192 y 194 °C.

Difenilcarbazona - (C₆H₅NHNH)₂CO - (PM: 242,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Difenilcarbazona - (*Difenilcarbazona con s-difenilcarbazona (1:1)*) - (PM: 482,6) - C₆H₅NHNHCON:NC₆H₅.C₆H₅NHNHCONHNH C₆H₅ Emplear un reactivo analítico apropiado.

Difenil éter - (*Éter de fenilo*) - (C₆H₅)₂O - (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 - C₁₄H₁₃NO₂ - (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 C₁₄H₁₃NO₂. 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 %).

Nitrato - A 5 mL de una solución del digerido (1 en 50) agregar 0,5 mL de sulfanílico- α -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 cm² 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 papáinico de harina de soja - Material nutritivo soluble preparado por la acción de la enzima papaina 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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:

- 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).
- 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.
- 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 cm² de un portaobjetos de vidrio. Tefir 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:

- 2 % de digerido y rojo de fenol (SR) suficiente para dar un color perceptible en agua;
- 0,1 % de digerido en agua;
- 0,1 % de digerido y 0,5 % de dextrosa en agua;
- 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 - C₅₆H₉₂O₂₉ - (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 - C₂₃H₃₄O₅ - (PM: 390,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

10,11-Dihidrocarbamepina - C₁₅H₁₄N₂O - (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.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 iodo 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 titulando 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 $\times$ 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-Dimetilaminocinamalaldehído - (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 µL) 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 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 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 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 fenoltaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,5 M (SV). Realizar una determinación con un

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 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 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 nitrato 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-

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

precipitados 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 μ 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 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 sílicea 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-Fluor-2,4-dinitrobenceno*) - Sólido amarillo claro.

Valoración - Inyectar una alícuota apropiada (aproximadamente 0,2 µl) 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 × 4 mm con una fase estacionaria al 10 % constituida por aceite de dime-tilpolisiloxano, 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 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.

α,α'-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.

Ditiotreititol - $HSCH_2CH(OH)CH(OH)CH_2SH$ - (*Reactivo de Cleland; treo-1,4-Dimercapto-2,3-butanodiol; 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-*

lazitiofórmico 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 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 amarillo 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 ± 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 %.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 µL 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-Hexametilтетраcosano) - $C_{30}H_{62}$ - (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 µm 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 absolu-

to. 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 1 cm 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) - (C₂H₅)₂O - (PM: 74,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Éter etílico anhidro - (Éter absoluto) - (C₂H₅)₂O - (PM: 74,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Éter isopropílico - Ver Diisopropil éter.

Éter monoetilico de etilenglicol - (2-Etoxietanol) - C₄H₁₀O₂ - (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 - C₈H₁₂N₂ - (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 - C₈H₁₀ - (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 - C₂H₅C₆H₄CHO - (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 C₂H₅C₆H₄CHO. Contiene no menos de 98 %.

Etilendiaminotetraacetato disódico - Ver Ede-tato disódico.

Etilendiaminotetraacetato tetrasódico - (Sal tetrasódica del ácido etilendinitrilo tetraacético) - C₁₀H₁₂N₂Na₄O₈ - (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 - HOCH₂CH₂OH - (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 quemen hasta que la muestra se consuma. Someter

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

a ignición a 800 ± 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 CH_3COOH).

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_3 . 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_a (Factor X Activado) para el ensayo de antifactor X_a - El Factor X_a 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_a , 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_a 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_a , 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_a 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) - $C_{12}H_8N_2 \cdot H_2O$ - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Fenantrolina, clorhidrato de - $C_{12}H_9ClN_2 \cdot H_2O$ - (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*) - $C_{11}H_{12}N_2O$ - (PM: 188,2) - Polvo cristalino incoloro.

Punto de fusión- Aprox. 112 °C.

dl-Fenilalanina - $C_9H_{11}NO_2$ - (PM: 165,2) - Emplear uno de grado apropiado.

3-Fenilfenol - (*m-Fenilfenol*) - $C_6H_5C_6H_4OH$ - (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 $\times$ 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_6H_5NCO - (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_6H_5NCO . Contiene no menos de 97,0 % de C_6H_5NCO .

Fenilhidracina - $C_6H_5NHNH_2$ - (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 %).

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Fenol - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Fenolsulfoftaleína - Emplear Rojo de fenol (ver *Indicadores, papeles y papeles indicadores*).

2-Fenoxietanol - $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ - (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 fenolftaleína (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 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$. 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 - $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ - (PM: 329,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ferrocianuro de potasio - $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - (PM: 422,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Ferrocianuro de sodio - $\text{Na}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ - (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 $\text{Na}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. 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 - $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - (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 - $\text{C}_{13}\text{H}_{10}$ - (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 - $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_4$ - (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_3NO_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 dodeciltriethylamonio 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 tetrabutylamonio - $(C_4H_9)_4NH_2PO_4$ - (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 µm 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 µL (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 µm 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 µL (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 pararosanilina. 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 ± 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 β -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 β -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 μ 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-butil-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 silicea para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con Na_2CO_3 y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silicea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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.

Hexametilénimina - (*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.

Hexametiléntetramina - (*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 × 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 cúprico 0,1 M (SV) hasta que la solución se torne color rojo violáceo. Cada mililitro de sulfato cúprico 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 µg 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 × 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 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 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 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 (CH₃)₄NOH 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 - (CH₃)₄NOH . 5H₂O - (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 (CH₃)₄NOH . 5H₂O. Contiene no menos de 98 %.

Hidróxido de tributiletilamonio - C₁₄H₃₃NO - (PM: 231,4) - Emplear uno de grado apropiado.

Hidróxido de (m-trifluorometilfenil) trimetilamonio en metanol - Emplear uno de grado apropiado.

D-d-4-Hidroxifenilglicina - C₈H₉NO₃ - (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) - C₁₈H₂₄O₃ - (PM: 288,4) - Emplear uno de grado apropiado.

8-Hidroxiquinolina - (Oxina) - C₉H₇NO - (PM: 145,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Hiperósido - (2-(3,4-Dihidroxifenil)-3-β-D-galactopiranosiloxi-5,7-dihidroxicromen-4-ona) - C₂₁H₂₀O₁₂ - (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) - C₅H₄N₄O - (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-etilquinaldinio - $C_{12}H_{14}IN$ - (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 tetrabutylamonio - $(C_4H_9)_4NI$ - (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.

Isoniacina - ver Ácido Isonicotínico en *Reactivos*.

2-Isoniazida - (*Picolinohidracida; Hidrazida del 2-ácido piridincarboxílico; Hidrazida del ácido picolínico; 2-Picolinilhidrazida*) - $C_6H_7N_3O$ - (PM: 137,1) - Emplear uno de grado apropiado, con un contenido de no menos de 98,0 %.

Isonicotinamida - (4-piridincarboxamida) - $C_6H_6N_2O$ - (PM:122,1) - Emplear uno de grado apropiado, con un contenido de no menos de 99 %.

Isonicotinonitrilo - ver 4-Cianopiridina en *Reactivos*.

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_7N . 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 ± 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.

α -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 β -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 μm 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.

β -Lactosa - $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ - (PM: 342,3) - Polvo blanco a amarillo tenue. El contenido de α -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 μm 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° y
+106°.

Punto de ebullición <240> - Entre 175 y
177 °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 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 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° y +26,0°, 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 °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 fenolftaleína (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 α ,2 β ,5 α)-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_3N - (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 CH₅N. 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*) - C₈H₁₀ClN₃S · H₂O - (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 µL 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) - CH₃CCl₃ - 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 %).

Metilenbisacrilamida - (*N,N-metilendipropenamida*) - C₇H₁₀N₂O₂ - (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 - C₁₉H₂₄O₂ - (PM: 284,4) - Emplear uno de grado apropiado.

Metil etil cetona - (*2-Butanona*) - CH₃COC₂H₅ - (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 CH₃COOH).

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*) - C₈H₁₀N₂O₃S - (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 - C₄H₅N₃O₂ - (PM: 127,1) - Polvo blanco a amarillo pálido.

Intervalo de fusión - Entre 252 y 254 °C.

Metilparabeno - (*Ester del ácido metil p-hidroxibenzoico*) - C₈H₈O₃ - (PM: 152,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

3-Metil-2-pentanona - C₆H₁₂O - (PM: 100,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

4-Metil-2-pentanona - (*Isobutil Metil Cetona*) - (CH₃)₂CHCH₂COCH₃ - (PM: 100,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

2-Metil-2-propanol - Ver Alcohol terbutílico.

2-Metil-2-propil-1,3-propanodiol - C₇H₁₆O₂ - (PM: 132,2) - Cristales blancos, que funden aproximadamente a 58 °C.

Metilsulfóxido - (*Dimetilsulfóxido*) - (CH₃)₂SO - (PM: 78,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

p-Metoxibenzaldehído - Ver Anisalaldehído.

Metóxido de sodio - CH₃ONa - (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 CH₃ONa. Contiene no menos de 98,0 %.

Metoxietanol - (*Etilenglicol monometil éter*; 2-Metoxietanol) - CH₃OCH₂CH₂OH - (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 CH₃COOH).

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 - C₁₀H₁₃NO₄H₂O - (PM: 229,2) - Polvo amarillo o blanco.

Miristato de isopropilo - C₁₇H₃₄O₂ - (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 centrifuga 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*) - C₁₁H₁₂O₃ - (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 - Na₂MoO₄ · 2H₂O - (PM: 242,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Molibdato de amonio - (NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4H₂O - (PM: 1.235,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Monocloruro de yodo - ICl - (PM: 162,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Monoetanolamina - C₂H₇NO - (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 C₂H₇NO. 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 - (*Tetrahidro-1,4-oxazina*) - C₄H₉NO - (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 - (*Dihidrocloreto 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-Naftolbenceína - (*α-Naftolbenceína; 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-Naftolbenceína - $C_{27}H_{18}O_2$ - (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-Dihidroresorcinol*) - $C_{10}H_8O_2$ - (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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 - 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 - 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 - KNO_3 - (PM: 101,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Nitrato de sodio - 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 - 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 - KNO_2 - (PM: 85,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Nitrito de sodio - 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 µL) en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de conductividad térmica y una columna de acero inoxidable 1,8 m × 4 mm con fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano al 10 % 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 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 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.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 %.

Nitrobenceno - $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ - (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 - CH_3NO_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 - (Pentosiánico-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 ioduro 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 iodo 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 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 y alcali. La tierra silícea 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 μL 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 μm 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 - (α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]-w-hidroxipropil(oxi)etileno)) - $C_{34}H_{62}O_{11}$ - (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 μm 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 calcar, 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*) - D₂O - (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 - Ho₂O₃ - (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 - C₆H₁₀O - (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 μ 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 C₆H₁₀O no es menor de 98 % del área total.

Índice de refracción <230> - Entre 1,443 y 1,447, a 20 °C.

Óxido de plata - Ag₂O - (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 Ag₂O. No contiene menos de 99,7 % de Ag₂O.

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 NO₃ (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 μ 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 μ 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 mercúrico 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.

Penicilinas - Ver Beta-lactamasa.

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 μ 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 μ 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 yoduro 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 SbCl_5 . Contiene no menos de 99,0 % de 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 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 ± 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 μm 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) - C_5H_{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 - (*Anhidrido fosfórico*) - P_2O_5 - (PM: 141,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Pentóxido de vanadio - V_2O_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-dimetiletil)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 las 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, delicuescentes. Se

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 funda 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 NaClO₄. Contiene no menos de 98,0 % de NaClO₄.

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 SO₄ (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 - (C₂H₅)₄NClO₄ - (PM: 229,7) - Cristales blancos. Soluble en agua. Emplear uno de grado apropiado.

Periodato de potasio - (*Metaperiodato de potasio*) - KIO₄ - (PM: 230,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Periodato de sodio - (*Metaperiodato de sodio*) - NaIO₄ - (PM: 213,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Permanganato de potasio - KMnO₄ - (PM: 158,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Peróxido de hidrógeno al 30 % - H₂O₂ - (PM: 34,0) - Emplear *Agua oxigenada concentrada*.

Peróxido de sodio - Na₂O₂ - (PM: 78,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Persulfato de amonio - (NH₄)₂S₂O₈ - (PM: 228,2) Emplear un reactivo analítico apropiado.

Persulfato de potasio - K₂S₂O₈ - (PM: 270,3) - Emplear peroxidisulfato de potasio grado reactivo.

2-Picolina - C₆H₇N - (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 C₆H₇N no es menor de 98 % del área total.

Índice de refracción - 1,500 ± 0,002, a 20 °C.

Picolinohidracida - ver 2-Isoniazida en *Reactivos*.

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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 delicuescentes. 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 $H-(OCH_2CH_2)_n-OH$, 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, $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$, 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*.

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-trihidrox-4H-1-benzopiran-4-ona) - $C_{15}H_{10}O_7$ · 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 - $C_6H_4(OH)_2$ · $C_6H_4O_2$ - (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. Apropriada 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) (Nº 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*.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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- α -L-manopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopiranosil)-2-(3,4-dihidroxifenil)-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 soluciones 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.

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.

Sustancias 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 - $2-HOC_6H_4CHO$ - (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 $\times$ 0,25 mm recubierta con una capa de 1 μ m 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 $\times$ 2 mm con una fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano al 7 % 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 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) - (*Diocil 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 - $C_5H_{11}NO_2Se$ - (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 $C_5H_{11}NO_2Se$. 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, microesferas - Emplear uno de grado apropiado.

Sílice octilsilanizado para cromatografía, descativado para separación de compuestos básicos (gel de) - Gel de sílice de granulometría muy fina (3 a 10 μ m) 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 yoduro 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 yoduro 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 yoduro 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 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 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 - anhidro) - 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 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 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 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 - 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 iodo (SR) o yodomercuriato 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 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.] 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 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 calentando 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 calentando 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 calentando 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 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 - 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 $800 \pm 25^\circ\text{C}$ 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*) - Na_2SO_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 - H_2S - (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_a*, 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*) - K_2TeO_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 K_2TeO_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 - CCl_4 - (PM: 153,8) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Tetracloruro de titanio - 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 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 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 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 C₈H₂₃N₅ 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(C₆H₅)₄ - (PM: 342,2) - Polvo blanco a ligeramente amarillo, voluminoso; fácilmente soluble en acetona y agua.

Tetrafluoroborato de *p*-nitrobencenodiazonio - NO₂C₆H₄N₂BF₄ - (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 absorptividad 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 absorptividad de la solución. Contiene no menos de 95,0 %.

Tetrahidrofurano - C₄H₈O - (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 - C₁₀H₁₂ - (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 - C₇₃H₁₀₈O₁₂ - (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) - (CH₃)₃CCH₂C(CH₃)₂NH₂ - Emplear un reactivo analítico apropiado.

4,4'-Tetrametildiaminodifenilmetano - [4,4'-Metilenbis(*N,N*-dimetilanilina)] - (PM: 254,4) [(CH₃)₂NC₆H₄]₂CH₂ - Cristales casi blancos.

Intervalo de fusión <260> - Entre 87 y 90 °C.

Tetrametiletilendiamina - (PM: 116,2) - (CH₃)₂NCH₂CH₂N(CH₃)₂ - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Tetrametilsilano - (CH₃)₄Si - (PM: 88,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Tetróxido de osmio - (*Ácido ósmico; Anhídrido perósmico*) - OsO₄ - (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 (SiO₂) 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. Extruir la columna lavada en un cristallizador, 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 cristallizador 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 - C₆H₃[CH₃][OH][CH(CH₃)₂]_{1,3,4} - (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, cloriformo, 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 mercurico - $Hg(SCN)_2$ - (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 silicea para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con Na_2CO_3 y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silicea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silicea 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 oxí-

geno. 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 $HSCH_2COONa$. 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 cm³.

o-Tolidina - (4, 4'-Diamino-3, 3'-dimetilbifenil) - (NH₂)(CH₃)C₆H₃ . C₆H₃(CH₃)(NH₂)-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) - C₈H₈O - (PM: 120,2) - Emplear uno de grado apropiado.

p-Tolualdehído - C₈H₈O - (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 silíceas para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con Na₂CO₃ 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, 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 - C₆H₅CH₃ - (PM: 92,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Toluensulfonamida -
(4-metilbencenosulfonamida; p-toluensulfonamida)
- C₇H₉NO₂S - (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) - C₇H₉NO₂S -
(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-Metilanilina)
- C₆H₄(CH₃)(NH₂)-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 - C₇H₉N - (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 CH₃C₆H₄NH₂. 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 - C₃₀H₆₂ - (PM: 422,8) - Emplear uno de grado apropiado.

2,4,6-Triamino-5-nitrosopirimidina -
C₄H₆N₆O - (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 políester de succinato de dietilenglicol, 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.] 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 fenolftaleína (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 %.

Tricetohidrindeno monohidrato - Ver Ninhidrina.

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 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.] 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 μ 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*.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

Trietilamina - $(C_2H_5)_3N$ - (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 - $C_6H_{14}O_4$ - (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 $\times$ 3 mm con un soporte constituido por un copolímero de estireno-divinilbenceno con un área superficial nominal de menos de 50 m² por g y un diámetro de poro promedio de 0,3 a 0,4 μ m. 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 $C_6H_{14}O_4$ no es menor de 97 % del área total.

Índice de refracción - Entre 1,4550 y 1,4570, a 20 °C.

Trifenilmetano - $C_{19}H_{16}$ - (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 $\times$ 0,25 mm recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano de 1 μ m. 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 $C_{19}H_{16}$ no es menor de 99 % del área total.

Intervalo de fusión <260> - Entre 92 y 94 °C.

2,2,2-Trifluoroetanol - CF_3CH_2OH - (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 $\times$ 0,25 mm recubierta con una capa de 1 μ m 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_3CH_2OH no es menor de 99 % del área total.

Intervalo de fusión - Entre 77 y 80 °C.

2,2,2-Trifluoroetildifluorometil éter - (*Difluoro-metil-2,2,2-trifluoroetil éter*) - $C_3H_3F_5O$ - (PM: 150,1) - Líquido transparente. Emplear uno de grado apropiado.

Intervalo de fusión <260> - Entre 28 y 30 °C.

5-(Trifluorometil)uracilo - $C_5H_3F_3N_2O_2$ - (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_3 - (PM: 67,8) - Emplear uno de grado apropiado.

Trimetilclorosilano - Ver Clorotrimetilsilano.

2,2,4-Trimetilpentano - (*Isooctano*) - C_8H_{18} - (PM: 114,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

2,4,6-Trimetilpiridina - (*5-Colidina*) - $C_8H_{11}N$ - (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 $\times$ 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 silicea 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 el inyector, la columna y el detector a aproximadamente 180 , 165 y 270°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°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°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 - As_2O_3 - (PM: $197,8$) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Trióxido de cromo - 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 mg , disolverlos en una mezcla de 3 mL de ácido fórmico y 50 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 $<170>$ - Entre $-30,0^\circ$ y $-33,0^\circ$, determinado en una solución que contiene $1,0\text{ g}$ de muestra, previamente secada a 105°C durante 3 horas, en 100 mL .

Pérdida por secado $<680>$ - Secar a 105°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 mg en 3 mL de ácido sulfúrico diluido, agregar 10 mL de sulfato mercúrico (SR) y calentar en un baño de vapor durante 10 minutos. Filtrar, lavar con 5 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 caseína.

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 mg en 30 mL de metanol. Agregar 40 mL de agua y titular con ácido clorhídrico 1 N , determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido clorhídrico 1 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°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°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°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 mg de cloruro de sodio por mL , dando una solución turbia, amarillo pálida.

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°C .

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 µL 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 × 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 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.

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 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 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 turbi-

dez 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 m $\times$ 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 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 silíceas 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 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 μ 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.

Fenoltaleína - [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-[α -(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'*-[3*H*-2,1-Benzoxatíol-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-cresolsulfotaleína*) - $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$ - (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-Cresolsulfotaleína*) - $C_{21}H_{18}O_5S$ - (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'-(3*H*-2,1-Benzoxatíol-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_3)₂NC₆H₄N:N]C₆H₄COOH] . 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_3)₂NC₆H₄N:N]C₆H₄COONa

- 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 fenoltaleína - Emplear una solución (1 en 1.000) de fenoltaleína 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 PO₄.

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 cm².

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 (KH_2PO_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 (H_3BO_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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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)	CH_3COOH (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 milili-

tro 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 dicitlohexilamina (SR) - Disolver 50 g de dicitlohexilamina en 150,0 mL de acetona,

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 diciclohexilamina 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 mercurico* - 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 H₂SO₄. [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 mercurico 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_3 . 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_3 . 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 sulfúrico.

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).

Bisbenzimidaz (SR) - Disolver 5 mg de bisbenzimidaz en agua y diluir a 100,0 mL con el mismo solvente. Proteger de la luz.

Bisbenzimidaz diluida (SR) - Transferir 100,0 µL de Bisbenzimidaz (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 yodo (SR) - Disolver 20 g de bromuro de yodo en ácido acético glacial para obte-

ner 1 litro. Almacenar en envases de vidrio inactivo.

Bromuro de mercurio (II) alcohólico (SR) - *Bromuro mercurico 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 concentración 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 platínico (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-Dihidroxinaftaleno (SR) - Disolver 100 mg de 2,7-dihidroxinaftaleno 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 amoniaco (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.

Ferriina (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*) - 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-pirolgalol (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 pirolgalol, 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 μ mol de 4-aminoantipirina, 22,0 μ 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 coloree 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 yodato 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 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 iodo (SR) - Disolver 10 g de yoduro de potasio y 6,44 g de yodato 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 iodo débil (en el cloroformo) agregando yoduro de potasio diluido o solución de yodato de potasio. Si se libera demasiado iodo, emplear al principio una solución más fuerte de yodato de potasio que 0,01 M, haciendo el ajuste final con yodato de potasio 0,01 M. Almacenar en un sitio oscuro, y reajustar a un color de iodo 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) - (*Tricetohidrindeno 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 inactivo, 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 mercurico* - 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 inactivo.

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 inactivo 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).

Nitroferrocianuro sódico (SR) - Disolver 1 g de nitroferrocianuro sódico en agua para obtener 20 mL. Preparar esta solución antes de usar.

Ortofenantrolina (SR) - Disolver 150 mg de ortofofenantrolina 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 ortofofenantrolina. 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 yoduro-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 yoduro 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 yoduro-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) - H₂O₂ - (PM: 34,0) - Contiene no menos de 2,5 % p/p y no más de 3,5 % p/p de H₂O₂. 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) - H₂O₂ - (PM: 34,0) - Contiene no menos de 29 % p/p y no más de 31 % p/p de H₂O₂. 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) - H₂O₂ - (PM: 34,0) - Contiene no menos de 29 % p/p y no más de 31 % p/p de H₂O₂. 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.

Piropalol alcalino (SR) - Disolver 500 mg de piropalol 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 metilo-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 grumoso que se forma luego del agregado de cada gota ya no se redissuelve 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 amoniacoal (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 piretógenos (SR)*, se empleará solución fisiológica (SR) que cumpla con los requisitos de <340>. *Ensayo de piretógenos*.]

Solución fisiológica libre de piretógenos (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 ioduro 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 Na_2HPO_4 , 0,19 g de KH_2PO_4 y 8,0 g de ClNa en H_2O . 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 iodo de potasio y 15 g de iodo 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.]

Timoltaleína (SR) - Disolver 100 mg de timoltaleína 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.

Tricetohidrindeno 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_2SO_4 .

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.

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 tituable, 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

H₂SO₄ - (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

H₂SO₄ - (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

KAsO₂ - (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

KBrO₃ - (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 (KBrO₃) 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

(CH₃)₄NBr - (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

BaCl₂ - (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 falcina 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 nitrobenzén 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 yoduro de potasio (libre de yodato), 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 yodo 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 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 grallas 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 yoduro 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 yoduro (ver *Yoduro 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 yoduro 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 yodo y 200 g de yoduro 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 yodo 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 yodo y 20,0 g de yoduro 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 yodo 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

CH_3OLi - (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

CH_3LiO - (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

CH_3ONa - (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

CH_3ONa - (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

$\text{Ce}(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3$ - (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

$\text{Ce}(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3$ - (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

$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ - (PM: 232,6)
23,26 g en 1 litro.
 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - (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 mercúrico 0,1 M)

$\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ - (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

NaNO_2 - (PM: 69,0)

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 electrométicamente, 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

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 ortofenantroliina (SR) y un pequeño cristal de iodo 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 ditiona (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

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

$\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ - (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 yoduro de potasio en 10,0 mL de agua. Tapar, dejar reposar durante 10 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. 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

NH_4SCN - (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

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 NH_4Cl 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 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 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 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 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 KH_2PO_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 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

<i>L</i> -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 fluente, 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

<i>L</i> -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 Ácido 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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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

IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

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 °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 °C por 15 minutos.

Nota: este medio de cultivo no resiste la esterilización a 121°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°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 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°C durante 1 hora o en autoclave a 121°C , 1,1 atm de presión, durante 1 hora; en este último caso, después de la esterilización colocar en estufa de secado a 110°C para eliminar el agua atrapada.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2023-140107866-APN-DFYGR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Noviembre de 2023

Referencia: : PROYECTO DE DISPOSICIÓN SEGUNDO SUPLEMENTO SÉPTIMA EDICIÓN FARMACOPEA ARGENTINA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 391 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.24 12:03:38 -03:00

Natalia Gonzalez
Secretaria Técnica Administrativa
Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.24 12:03:42 -03:00