

1996 Tehnică farmaceutică

FARMACOPEEA ROMÂNĂ

EDIȚIA A X-A

*Prevederile sînt valabile
de la 1 septembrie 1993*

Inv.	317159
BIBLIOTECA	U.M.F. I
ota	III - 49325



EDITURA MEDICALĂ — BUCUREȘTI — 1993

TABLA DE MATERII

I.	Prefață	7
II.	Introducere	11
III.	Comisia Farmacopeei Române (1984—1992)	17
IV.	Colaboratori	20
V.1.	Monografiile și tabele noi introduse în FR X	23
V.2.	Monografiile și tabele din FR IX și Suplimente care nu mai figurează în FR X	25
V.3.	Titlurile monografiilor și tabelelor din FR IX și Supli- mente care au fost modificate în FR X	28
VI.	Prevederi generale	33
VII.	Prescurtări și simboluri	40
VIII.	Monografiile — <i>Monografiile individuale pentru substanțe, pro- duse vegetale și preparate farmaceutice și mono- grafii generale pentru preparate farmaceutice</i>	43
IX.	Monografiile — Metode generale de analiză	977
X.	Soluții volumetriche. Indicatori. Reactivi	1177
XI.	Standarde	1227
XII.	Tabele	1231
XIII.	Index alfabetic	1293

I. PREFAȚĂ

Farmacopeea Română este codul oficial al normativelor care asigură calitatea medicamentului în țara noastră.

Elaborarea periodică de noi ediții ale farmacopeei este impusă de progresele continue înregistrate în domeniul tehnologiilor de preparare și a metodologiilor de control, precum și de introducerea în terapeutică de noi medicamente.

Existența unor noi reglementări elaborate de organisme științifice internaționale la care țara noastră a aderat impunea în egală măsură o revizuire a textului și, în consecință, o nouă redactare a Farmacopeei Române.

Prima Farmacopee Română a apărut în anul 1863 și a fost redactată de eruditul farmacist Constantin Hepites, atât în limba latină, după cum se obișnuia în acea epocă, cât și în limba română.

Edițiile ulterioare au apărut numai în limba română după cum urmează:

- ediția a II-a, în anul 1874, redactată de o comisie a cărei componență nu a fost publicată;*
- ediția a III-a, în anul 1892, redactată de profesorii: C. Istrate, I. Măldărescu, D. Grecescu, A. Trausch și farmacistul I. Roșu;*
- ediția a IV-a, în anul 1926, redactată de prof. dr. I. Vintilescu;*
- ediția a V-a, în anul 1943, redactată de o comisie alcătuită din: prof. dr. I. Vintilescu, prof. dr. St. Bogdan, prof. dr. C. N. Ionescu, farm. dr. I. Polovrăgeanu, farm. G. Velescu;*
- ediția a VI-a, în anul 1948, redactată de o comisie alcătuită din: prof. dr. I. Vintilescu, prof. dr. C. N. Ionescu, prof. dr. N. Ioanid, farm. dr. I. Polovrăgeanu, prof. dr. E. Cionga, farm. dr. N. Popovici, prof. dr. Al. Mavrodin, farm. dr. I. C. Pop, farm. dr. N. Stanciu;*
- ediția a VII-a, în anul 1956, elaborată de un colectiv larg de specialiști, definitivată și redactată de o comisie alcătuită din: prof. dr. C. N. Ionescu, farm. dr. L. Coniver, prof. dr. V. Ciocănelea, farm. dr. Viorica Cucu, farm. Elena Demetrescu, farm. Ruxandra Simionovici, farm. Irina Solomon, farm. dr. H. Varcovici;*
- ediția a VIII-a, în anul 1965, elaborată de comisii de specialiști, definitivată și redactată de o comisie de coordonare și redactare alcătuită din: prof. dr. P. Ionescu-Stoian, farm. dr. N. Stanciu, farm. Elena Dumitrescu,*

farm. Irina Ionescu Solomon, farm. Paulina Grințescu, farm. dr. I. Cruceanu și prof. dr. V. Stănescu. Această ediție a fost completată cu trei suplimente apărute în anii 1968, 1970 și 1972.

Începînd cu anul 1961 Ministerul Sănătății a hotărît ca redactarea Farmacopeei Române și a suplimentelor acesteia să revină Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian”, factor responsabil pentru calitatea medicamentelor și bază experimentală pentru studiul metodologiei de control.

Ediția a IX-a a Farmacopeei Române, elaborată în anul 1976 de comisii de specialiști, a fost definitivată și redactată de o comisie de coordonare și redactare alcătuită din: prof. dr. P. Ionescu-Stoian, prof. pr. C. Baloescu, cercet. princ. I. Chialda, farm. dr. I. Cruceanu, cercet. princ. Vera Georgescu, cercet. princ. Paulina Grințescu, farm. Elvira Malache. Această ediție a fost completată cu două suplimente apărute în anii 1981 și 1984.

Farmacopeea Română ediția a X-a este rezultatul cercetărilor întreprinse în Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian”, cu colaborarea unor specialiști cu preocupări în domeniul medicamentului din alte unități de cercetare, învățămînt și producție.

Mulțumesc tuturor celor care au contribuit cu competență și devotament la elaborarea Farmacopeei Române ediția a X-a.

Mulțumesc grupului de specialiști de limbă și literatură română și de limbă latină din cadrul Universității București pentru sprijinul acordat la redactarea acestei lucrări.

Mulțumiri speciale odată cu grațitudinea mea și a întregului corp farmaceutic adresăm tuturor celor care, prin bunăvoință, au sprijinit cu fonduri bănești editarea acestei lucrări.

Adresez mulțumiri Editurii Medicale și tipografiei „Ardealul”, Cluj-Napoca pentru munca plină de migală depusă la tipărirea FR X.

Prof. Dr. Doc. **D. Dobrescu**

Directorul Institutului pentru Controlul de Stat
al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice
„Petre Ionescu-Stoian”
Președintele Comisiei Farmacopeei Române

București, decembrie, 1992

Această ediție a Farmacopeei Române a fost tipărită cu sprijinul financiar acordat de:

- Fundația „Soros” pentru o societate deschisă
- Reprezentanțele din România ale firmelor străine:
 - Byk-Gulden
 - Farmitalia Carlo Erba
 - Hexal-Pharma
 - Hoechst
 - Hoffmann-La Roche
 - Knoll
 - Lecienc & Co.
 - Parke-Davis
 - Polja
 - Schering-Plough/USA-Essex-Chemie East AG
- Societățile comerciale:
 - Antibiotice S.A.
 - Biofarm S.A.
 - Hofigal S.A.
 - Plantextrakt S.R.L.
 - Sindan S.R.L.
 - Terapia S.A.

II. INTRODUCERE

Farmacopeea Română ediția a X-a marchează o sporire a calității medicamentului românesc și o aliniere a acestuia la prevederile ultimelor ediții ale farmacopeelor de circulație internațională.

Această ediție a Farmacopeei Române, structurată într-un singur volum, ca și edițiile anterioare, conține monografiile individuale de substanțe, produse vegetale și preparate farmaceutice, monografiile generale pentru preparate farmaceutice și pentru metodologia generală de analiză, precum și capitolele „Soluții volumetrice“, „Indicatori“, „Reactivi“, „Standarde“ și „Tabele“. Ordinea de expunere a monografiilor individuale este cea alfabetică; monografiile de preparate farmaceutice sînt totdeauna precedate de monografia generală respectivă.

La alegerea monografiilor pentru FR X s-au avut în vedere importanța terapeutică și extinderea folosirii produselor respective în practica medicală sau farmaceutică, precum și posibilitățile de introducere a acestora în farmacopee.

Monografiile noi introduse în FR X sînt înscrise într-o listă care figurează la capitolul V. Acestea cuprind produse realizate în majoritate în țară și care aparțin unor categorii terapeutice diferite cum ar fi: antibiotice, anti-depresive, antiinflamatoare nesteroidice, anti-diabetice orale, citostatice, vasodilatatoare.

Capitolele generale ale farmacopeei cuprind: monografiile pentru preparate farmaceutice, monografiile pentru metodologia de analiză, Soluții volumetrice, Indicatori, Reactivi, Standarde, Tabele. Monografiile pentru metodele de analiză au fost amplificate și completate cu metodologii moderne de analiză din domeniul fizico-chimic (Cromatografie de lichide sub presiune, Spectrofotometrie de absorbție atomică), farmacotehnic (Dizolvare) și microbiologic (Controlul eficacității conservanților antimicrobieni). O atenție deosebită a fost acordată în FR X capitolului „Prevederi generale“, care a fost revizuit, structurat în mod diferit și completat cu noi specificații față de capitolul „Generalități“ din FR IX.

Parametrii de calitate și metodologiile de control prevăzute în monografiile din FR X au la bază o analiză a cercetărilor experimentale, precum și posibilitățile de obținere și control a medicamentului în țara noastră în perioada redactării actualei ediții. Astfel, menținerea în FR X a unui număr apre-

ciabil din metodele clasice de analiză neinstrumentale permite identificarea produselor la nivelul farmaciei și controlul acestora la nivelul laboratoarelor de control. Cromatografia de lichide sub presiune, spectrofotometria de absorbție atomică și testul de dizolvare au fost introduse numai ca monografii generale de analiză, acestea nefiind deocamdată prevăzute în cadrul metodologiilor de control înscrise în monografiile individuale din FR X.

În cele ce urmează sînt prezentate principalele aspecte noi care caracterizează conținutul și forma de redactare a FR X:

— Au fost actualizate un număr considerabil din monografiile generale, pe baza experienței cîștigate în domeniile respective și în conformitate cu prevederile altor farmacopee sau lucrări din literatura de specialitate (de ex. Densitate relativă, Viscositate, Dozarea grupării metoxi, Determinarea pH-ului, Controlul sterilității, Impurități pirogene, Activitatea microbiologică a antibioticilor, Comprimate);

— Au fost reformulate prevederile farmacopeei privitoare la dezagregarea preparatelor farmaceutice solide administrate pe cale orală și completate prin oficializarea unui aparat de dezagregare a comprimatelor și capsulelor, realizat în țara noastră; testul de dezagregare a fost înscris într-o monografie separată — Dezagregare — la subcapitolul general „Determinări farmaceutice”;

— S-a introdus testul de dizolvare „in vitro” pentru controlul comportamentului la dizolvare a unei substanțe active din comprimate sau capsule; FR X înscrie două aparate de dizolvare realizate în țară, bazate pe principiul agitării mediului de dizolvare, precum și condițiile generale de lucru;

— A fost completat controlul farmacognostic prin oficializarea unei metode colorimetrice de dozare a tanninurilor din produsele vegetale, iar determinările biologice și biochimice au fost completate cu monografia generală „Controlul eficacității conservanților antimicrobieni”;

— Aspecte comune ale controlului de calitate pentru toate comprimatele, unele faze comune ale procesului tehnologic de obținere a acestora și necesitatea punerii în acord a prevederilor FR X cu prevederile ultimelor ediții ale altor farmacopee au condus la oficializarea unei singure monografii pentru comprimatele neacoperite și acoperite (Compressi, Tabulettae);

— Parametrul „Variații în greutate” din FR IX a fost revizuit, reformulat și intitulat în FR X în mod diferit pentru diverse forme farmaceutice. În cazul preparatelor solide în doze unitare (comprimate, capsule, supozitoare, pulberi), FR X prevede controlul uniformității masei individuale a acestora față de masa medie a 20 de unități luate în lucru („Uniformitatea masei”), iar în cazul celorlalte preparate prevede controlul variației masei totale a produsului respectiv pe recipient („Masa totală pe recipient”);

— Au fost reformulate prevederile referitoare la modul de asigurare a sterilității preparatelor pentru ochi unidoză și multidoză, s-a introdus controlul mărimii particulelor de substanță activă suspendată în colir sau în unguent și s-a prevăzut o monografie separată pentru unguentele oftalmice;

— Pentru obținerea sau situarea medicamentelor injectabile și perfuzabile s-a prevăzut obligativitatea de a se folosi „apă distilată pentru preparate injectabile”. Controlul impurităților pirogene se adresează tuturor prepa-

ratelor perfuzabile și numai acelor preparate injectabile care se administrează în volume mari;

— Au fost revizuite și reformulate prevederile farmacopeei privitoare la dozarea substanței active; în cazul preparatelor farmaceutice s-au înscris limite și abateri admise pentru acestea în funcție de conținutul declarat;

— O serie de preparate farmaceutice realizate în industrie sînt definite în FR X numai din punct de vedere a substanței active folosite, fără a se mai înscrie formula și modul de preparare. Acest punct de vedere al farmacopeei oferă libertatea producătorului de a efectua unele modificări în privința substanțelor auxiliare sau a metodei de preparare folosite, cu condiția ca produsul final să corespundă condițiilor de calitate înscrise în farmacopee;

— Metodologiile de control prevăzute în monografiile individuale au fost îmbogățite și aplicate în mod judicios pentru a asigura identitatea, puritatea și conținutul în substanța activă; parametrii de calitate stabiliți asigură garanția unei calități sporite a produselor înscrise în FR X. Astfel, spectrofotometria în infraroșu a fost extinsă pentru identificarea majorității substanțelor cu structură complexă. Spectrofotometria în ultraviolet a fost aplicată la identificarea unor produse, dar mai ales la dozarea și la determinarea purității acestora. Cromatografia, în special tehnica în strat subțire, s-a introdus într-un număr considerabil de monografii (produse de natură steroaică, alcaloizi, glicozizi, antibiotice, uleiuri volatile) atât pentru identificare, cât și pentru decelarea și limitarea unor eventuali produși cu structură chimică înrudită, precum și a unor produși de descompunere proveniți în timpul procesului de fabricație sau în urma modificărilor datorate unei conservări necorespunzătoare. S-au prevăzut, în majoritatea cazurilor, tehnici cromatografice sensibile, simple și economice care nu ridică probleme deosebite legate de solvenți sau de existența unor substanțe de referință; compararea eventualelor pete secundare obținute se face cu soluții-etalon, preparate din substanțele de analizat în concentrații care limitează impuritățile respective. Pentru determinarea conținutului în substanță activă s-au selecționat metode precise și reproductibile. S-au îmbunătățit metodologiile de control biologic și s-a prevăzut controlul încărcăturii microbiene în monografiile unor produse de origine animală, vegetală sau unele produse obținute din surse minerale, cât și a unor preparate farmaceutice nesterile.

Revizuirea textului actualului ediții a farmacopeei a permis efectuarea unor modificări în modul de exprimare și, în general, în stilul de redactare, conferind monografiilor din acest punct de vedere o uniformizare.

— Printre principalele modificări efectuate la forma de redactare a FR X, comparativ cu edițiile anterioare, se înscrie aplicarea Sistemului Internațional de Unități (SI) și adoptarea, pe cît posibil, a unei nomenclaturi pentru substanțe și, în general, a unei terminologii, în conformitate cu regulile pentru nomenclatura substanțelor organice și anorganice elaborate de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC). Astfel, termenii de extincție (E) și de extincție specifică ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$), folosiți în edițiile anterioare, au fost înlocuiți cu termenii de absorbantă (A), respectiv absorbantă specifică ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$). Termenul de greutate (G sau g) este înlocuit cu termenul de masă (M sau m), înlăturînd astfel ambiguitatea privind semnificația termenului

de „greutate“ care era folosit impropriu în sensul de masă și nu în sensul lui real de forță.

— Modificările în nomenclatura substanțelor au fost efectuate pe baza unor lucrări, elaborate de Academia Română, care conțin reguli pentru nomenclatura chimiei organice și anorganice în conformitate cu prevederile Uniunii Internaționale de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC) adaptate la limba română. În cazul substanțelor organice bine definite din punct de vedere chimic, denumirile chimice sistematice prevăzute în FR X sînt în acord cu prevederile ultimelor ediții ale farmacopeelor străine. Spre deosebire de FR IX, în FR X este prevăzută în formula grafică a substanțelor organice și configurația stereochimică.

— În FR X exprimarea valorilor mărimilor fizice, precum și orice alte operațiuni cu unități de măsură se face în unități SI și în alte unități din afara SI admise de reglementările standard din țara noastră. În situații particulare, a fost menținut fie vechiul sistem de unități CGS, fie au fost prevăzute valorile respective în unități SI și CGS sau au fost înscrise relațiile de conversiune a altor unități în unități SI. În cazul soluțiilor volumetrice, concentrația nu se mai exprimă în normalitate (N), ci în unitatea SI pentru concentrația de cantitate de substanță și anume în moli pe litru (mol/l).

— Reactivii și indicatorii din FR X au fost înscrși, pe cît posibil, cu denumirile internațional acceptate, conform prevederilor IUPAC. În lista „Reactivi“ s-au menținut, în unele cazuri, pentru același reactiv alături de noua denumire și denumirile vechi sau au fost prevăzute și alte denumiri mai cunoscute; în textul monografiilor s-a folosit întotdeauna denumirea IUPAC. S-a menținut în titlul reactivilor-soluții concentrația acestora, dar exprimarea s-a făcut, spre deosebire de FR IX, în unitatea SI pentru concentrația de masă și anume în grame pe litru (g/l).

— În textul monografiilor din FR X, s-au menținut din considerente de ordin practic și concentrațiile procentuale dar, spre deosebire de FR IX, s-au înscris, după caz, raporturile mărimilor respective și anume: m/m ; m/V ; V/V ; V/m .

— Modificările titlului în limba latină în cazul unor monografii de substanțe farmaceutice s-au efectuat în acord cu prevederile O.M.S. („Listele pentru Denumiri Comune Internaționale“) și cu reglementările pentru nomenclatură, elaborate de IUPAC. Modificările titlului unor monografii de preparate farmaceutice s-au efectuat în conformitate cu prevederile ultimelor ediții ale farmacopeelor de circulație internațională; conținutul declarat în substanța activă este, în general, prevăzut într-un alineat separat, conform specificațiilor de la capitolul „Prevederi generale“ din FR X.

— Monografiile generale pentru metodologia de analiză au fost grupate, pe cît posibil, pe domenii de analiză — determinări fizice și fizico-chimice, farmacognostice, farmacotehnice, biologice și biochimice — fiecare monografie fiind înscrisă sub un cod format din litere și cifre. În scopul interpretării corecte a specificațiilor înscrise, precum și pentru simplificarea textului și claritatea redactării, în textul monografiilor din FR X se folosesc trimiteri la monografiile generale de analiză prin înscrierea în paranteză a codului corespunzător și uneori și a titlului acestora.

— O serie de parametri de calitate au fost înscrși sub alte denumiri față de cele prevăzute în FR IX, terminologia adoptată de FR X este mai adecvată determinărilor respective și în acord cu cea prevăzută de ultimele ediții ale farmacopeelor străine (de ex. „Descriere“ în loc de „Proprietăți“, „Densitate relativă“ în loc de „Densitate“, „pH“ în loc de „Reacția soluției“, „Substanțe organice ușor carbonizabile“ în loc de „Substanțe organice străine“, „Impurități toxice“ în loc de „Toxicitate“, „Produse minerale“ în loc de „Substanțe minerale“, „Uniformitatea masei“ sau „Masa totală pe recipient“ în loc de „ Variații în greutate“, „Dozare“ în loc de „Determinare cantitativă“).

— Tabelul cu doze terapeutice maxime pentru adulți a fost completat în FR X cu dozele terapeutice uzuale; dozele terapeutice în funcție de calea de administrare nu mai sînt înscrise în cadrul monografiilor individuale, ci numai într-un tabel separat.

— FR X prevede obligativitatea înscrierii pe eticheta recipientului atât a datei de fabricație, cît și a datei de expirare, în cazul produselor realizate în industrie, iar în cazul prescripțiilor obținute în farmacie — numai a datei de preparare. Dacă nu se prevede data de expirare, perioada de valabilitate a unui produs realizat în industrie este de 5 ani.

— În FR X, condiții generale de conservare legate de recipientul folosit și protecția față de factori externi — temperatură, lumină, umiditate — sînt specificate în monografiile individuale de substanțe și produse vegetale. Pentru preparatele farmaceutice condițiile generale de conservare sînt prevăzute în monografiile generale respective, iar în monografiile individuale sînt înscrise, cînd este cazul, condiții speciale de păstrare. Condițiile de păstrare a stupefiantelor și a substanțelor foarte active și toxice au fost reactualizate în conformitate cu „Legea privind regimul stupefiantelor“ respectiv cu prevederile altor farmacopee. Tabelele „Separanda“ și „Venena“ conțin numai substanțele și preparatele oficializate în FR X. Alte produse existente în Nomenclatorul de medicamente al Ministerului Sănătății și care nu au monografie în FRX trebuie păstrate, după caz, în conformitate cu prevederile legilor în vigoare, la „Venena“ sau „Separanda“.

— Alineatul nou introdus în farmacopee „Acțiune farmacologică și întrebuințări“ conține numai date informative privitoare la acțiunea farmacologică a substanțelor farmaceutice și/sau la principalele întrebuințări ale acestora în domeniul medical și farmaceutic.

Prof. Dr. Doc. D. Dobrescu

Directorul Institutului pentru Controlul de Stat
al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice
„Petre Ionescu-Stoian“

Președintele Comisiei Farmacopeei Române

București, decembrie, 1992

III. COMISIA FARMACOPEEI ROMÂNE (1984—1992)

- Președinte:** Prof. Dr. Doc. D. DOBRESCU — Directorul Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian” (1990—)
Prof. Dr. C. BALOESCU — Facultatea de Farmacie București (Președinte până în 1990)
- Secretar:** Farm. ANGELA GRASU — Cercetător științific principal gradul II la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian”
- Membrii:** Farm. RODICA BĂDESCU — Cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian”
Dr. Farm. Ing. Chim. V. CALCANDI — Cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian” (1987—1991)
Farm. ANCA CRUPARIU — Cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian” (1987—1991)
Farm. VICTORIȚA IVAȘCU — Cercetător științific la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian” (1987—)
Dr. ALINA MANOLESCU — Cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian” (până în 1990)

III. 1. GRUPE DE EXPERTI

Metode de analiză și control fizico-chimic

- Dr. Farm. Dr. Ing. Chim. R. VASILIEV, *secretar* (până în 1989), cercetător științific principal gradul II, șef Laborator la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian”
- Chim. GR. ANASTASESCU, *secretar* (1989—), cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian”

- Farm. AURELIA CANDIDATU, cercetător științific principal gradul III, șef Laborator (1989—) la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Prof. Dr. Farm. GH. MORAIT, Facultatea de Farmacie București
- Chim. MARIE-CATHERINE PRODESCU, cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. ELENA RADU, cercetător științific la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“

Preparate farmaceutice

- Dr. Farm. SIMONA RAICU, *secretar*, cercetător științific principal gradul II, șef Laborator (1991—) la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. GEORGETA CĂLIN, cercetător științific principal gradul III, șef Laborator (până în 1991) la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. VICTORIȚA IVAȘCU, cercetător științific la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Prof. Dr. Farm. S. LEUCUȚA, Facultatea de Farmacie Cluj-Napoca
- Prof. Dr. Farm. V. STĂNESCU, Facultatea de Farmacie București

Antibiotice

- Dr. Farm. A. MOLDOVAN, *secretar*, cercetător științific principal gradul I, șef Laborator la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. RODICA BĂDESCU, cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Dr. Ing. Chim. M. COJOCARU, director tehnic la S. C. Antibiotice S. A. Iași
- Chim. ELISABETA COVALSCHI, cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. ANGELA GRASU, cercetător științific principal gradul II la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. MARIA MEDIANU, cercetător științific principal gradul II la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Ing. Chim. V. MUNTEANU, director la S. C. Antibiotice S. A. Iași

Metode de analiză și control biologice și biochimie

- Dr. ALINA MANOLESCU, *secretar* (până în 1989), cercetător științific principal gradul III, șef Laborator (1988—1990) la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Dr. OLGA DOROBĂȚ, medic, cercetător științific principal gradul III la Institutul Cantacuzino
- Biolog DOMNICA IANCULESCU, cercetător științific principal gradul III, șef Laborator (1984—1989) la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“

- MARGARETA MINCĂ, medic, șef Laborator (din 1990) la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. SUZANA VANCEA, Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. ELENA VOICULESCU, *secretar*, șef Laborator (din 1989) cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“

Metode de analiză și control farmacognostic

- Dr. Farm. Ing. Chim. V. CALCANDI, *secretar*, cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Dr. Farm. Ing. Chim. OCT. CONTZ, cercetător științific principal gradul I, șef Laborator la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Farm. ANCA CRUPARIU, cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Dr. Farm. VENERA ENESCU, cercetător științific principal gradul II la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Biolog MARIETA SILVIA GRUIA, cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Dr. Farm. MARCELA GUJA, cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“

Preparate radiofarmaceutice

- Farm. V. IGNAT, *secretar*, șef Unitate Nucleară (până în 1989), cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“
- Dr. Ing. radiochimist I. GĂLĂȚEANU, *secretar* științific al Comisiei Materiale Noi, Academia Română
- Farm. NELA VÎLCEANU, *secretar*, șef Unitate Nucleară (din 1989), cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“

Nomenclatură chimică sistematică și formule de structură

- Conf. Dr. Farm. ILEANA CHIRIȚĂ, Facultatea de Farmacie București
- Dr. Farm. ELENA GRIGORESCU, Facultatea de Farmacie București
- Conf. Dr. Farm. ALEX. MISSIR, Facultatea de Farmacie București
- Conf. Dr. Farm. JEANA SOARE, Facultatea de Farmacie București
- Prof. Dr. Farm. V. ZOTA (†), Facultatea de Farmacie București

Doze terapeutice uzuale și maxime

- Dr. ALINA MANOLESCU, cercetător științific principal gradul III la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“

Nomenclatură și redactare

- Farm. ANGELA GRASU, cercetător științific principal gradul II la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian“

IV. COLABORATORI

INSTITUTUL PENTRU CONTROLUL DE STAT
AL MEDICAMENTULUI ȘI CERCETĂRI FARMACEUTICE
„PETRE IONESCU-STOIAN“

GR. ANASTASESCU, MAGDALENA ANDREI, ILINCA VERONICA ANDRIEȘ, ELISABETA BACIU, AL. BĂDESCU, RODICA BĂDESCU, AL. BĂNARU (†), MARIA MONICA BÂRCĂ, VALENTINA BOBOICBANU, V. CALCANDI, ANA CANDIDATU GEORGETA CĂLIN, FLORENTINA CĂTANĂ, SILVIA CHERECHEȘ, ELENA CIOBANU CĂRĂC, VIORICA COMĂNESCU, MICHAELA CONDURACHE, OCT. CONTZ, LIDIA COPAE, DOINA CORBU, LILIANA COTENESCU, ELISABETA COVALSCHI, ELENA CREMENESCU, ANCA CRUPARIU, DOINA CUCU, DANIELA ENACHE, VENERA ENESCU, RALUCA GALANI, CARMEN GEORGESCU, MIHAELA FLORENTINA GEORGESCU LĂCRĂMIOARA DOINA GHEORGHIU, ANA GOLOPENȚA, ANGELA GRASU, ELISABETA GRÎU, MARIETA SILVIA GRUIA, MARCELA GUJA, MANUELA HIDIOȘEANU, RODICA HOISESCU, DOMNICA IANCULESCU, IONICA IANCULESCU (†), V. IGNĂT, VERONA IONICĂ, CORNELIA IVAN, STELIANA IVAN, VICTORIȚA IVAȘCU, ILEANA JECU, M. JECU, ELENA DOINA LAPA, LELIA LAZĂR, DANA ELENA LOZAN, ALINA MANOLESCU, GH. MATEESCU, LIDIA MATEIZEL, MARIA MEDIANU, DOINA MICH, MARGARETA MINCĂ, A. MOLDOVAN, M. MORAIT, FLORENTINA NEAGOE, ALEXANDRA NEAGU, DANIELA NICOLESCU, CRISTINA NICULIU, IULIA NIȚESCU, ERIKA ORDOSCH, VIORICA PAPA (†), MARIA PELEA, ENGETINA PELEGRINO, MANUELA PETRESCU, MARIANA POPESCU, ȘT. POPESCU, ADRIANA PRODĂNESCU, MARIE-CATHERINE PRODESCU, ELENA RADU, SIMONA RAICU, BRÎNDUȘA RĂDULESCU, MARICICA RĂDULESCU, AL. RIZEANU, CARMEN ROTARU, AURORA RODICA SCHNEIDER, DANIELA SIBOIU, EMILIA SIMIONESCU, BĂRCEL STAVILLA, VICTORIA SUBȚIRICĂ, ILDIKÓ SZABÓ, ADRIANA ȘERBAN, C. TĂNĂȘESCU, MARIOARA TĂNĂȘESCU, ANA ALINA TEODORESCU, ALICE TEODORA TIHĂRĂU, VERONICA TOMA, LIDIA ELIA TREPCEA, GABRIELA TUDUSCIUC, GH. ȚĂRĂLUNGĂ, MARIA SUZANA VANČEA, EMILIA VARIU, SIMONA VASILE, DANIELA VAȘILESCU, R. VASILIEV, NELA VÎLCEANU, ELENA VOICULESCU, MARIOARA VULTUREANU, V. ZARCHIEVICI.

INSTITUTUL DE CERCETĂRI CHIMICO-FARMACEUTICE
BUCUREȘTI

VICTORIA BELU, NIRVANA BUDIȘTEANU, GABRIELA CIOHODARU, V. COȘOFREȚ, LIDIA DIMOPTE, ANCA DINISCHIOTU, DENIS DOBRESCU, MARIANA DRAGOȘ, IRINA ENĂCHESCU, CARMEN GHEORGHIU, CORNELIA IOAN, LILIANA MARINESCU, SOFIA NEGRITĂSCU, SULTANA NIȚĂ, ANA MARIA POPA, TEODORA POPA, GABRIELA RAIANU, DOMNICA RUGHINIȘ, VIORICA TAMAȘ, NINA URICARU, LIA WOHL.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE BUCUREȘTI

PETRA BAN, ILEANA CHIRIȚĂ, I. CIULEI, AURELIA CRISTEA, DANIELA FRĂȚILĂ, ELENA GRIGORESCU, VICTORIA HÎRJĂU, D. LUPULEASA, ALEX. MISSIR, ȘT. MOISESCU, GH. MORAIT, CRINA MARIA POPA, MATILDA ROSETTI COLȚOIU (†), JEANA SOARE, V. STĂNESCU, V. STOICESCU, V. ZOTA (†).

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CLUJ-NAPOCA

I. BAN, M. BOJIȚĂ, M. CIUPE, B. CUPARENCO, ELENA CUREA, VIORICA FILIPAȘ, M. KORY, S. LEUCUȚA, GEORGETA LUPUȚIU, MICHAELA PITEA, H. POPESCU, L. ROMAN, I. SIMITI, GH. SUCIU.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IAȘI

M. CONTRĂU, GH. DĂNILĂ, V. DORNEANU, IRINA DUMITRĂȘCEL, ELIZA GAFIȚANU, EM. GRIGORESCU, A. IONESCU, DOINA LAZĂR, M. LAZĂR, IOANA MATEI, MARIA MIPTODE, V. NĂSTASĂ, M. PAVELESCU, IULIANA POPOVICI, TATIANA SAUCIUC, MARIA STAN, NATALIA STAVRI, EUGENIA ȘTEFĂNESCU, URSULA STĂNESCU.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE TG. MUREȘ

G. ARPAD, A. LUDOVIC, I. PAPP, ADRIANA POPOVICI, G. RACZ.

SINTEZA-CONDIȚIONARE-MEDICAMENT (SICOMED)

ELISABETA AMĂRIUȚEL, ELENA BĂDOIU, GH. CEACOSCHI, MARIA COSMA, MARIA CUCURIZEANU, MARIA DĂSCĂLIȚA, LILI DOBRESCU, ELENA DUMITRESCU, P. PĂNCULESCU, PETRUȚA POPOVICI, PAULA PRESURĂ, FLORICA RUS-CIUCĂ, E. SINGEORZAN.

ALȚI COLABORATORI

M. ALEXAN (†) (Fitoterapia S.A.), A. ALMĂȘANU (S. C. Antibiotice S.A.), OLGA DOROBĂȚ (Institutul Cantacuzino), MARIA BEMBEA (Oficiul Farmaceutic Oradea), N. BARTIC (S. C. Antibiotice S.A.), I. CERGHIZAN (Fitoterapia S. A.), FL. CRĂCIUN (Fitoterapia S.A.), I. GĂLĂȚEANU (Academia Română), L. GEORGESCU (Centrofarm București), I. IONESCU (Centrofarm București), S. IONESCU (S. C. Antibiotice S.A.), E. JURGEA (Fitoterapia S.A.), E. MANOLESCU (Universitatea de Medicină și Farmacie — Facultatea de Medicină București), V. MUNTEANU (S. C. Antibiotice S.A.), P. OSIPENCU (Fitoterapia S.A.), M. PALCU (SAN Buftex S.A.), I. PANĂ (Institutul Oncologic București), D. STOICESCU (S.C. SINDAN S.R.L.), V. STROESCU (Universitatea de Medicină și Farmacie — Facultatea de Medicină București), T. VIZANTI (SAN Buftex S.A.).

V.I. MONOGRAFII ȘI TABELE NOI
INTRODUSE ÎN FR X

a. Substanțe farmaceutice, produse vegetale și preparate farmaceutice

Absinthii herba
Acidum boricum
Aluminium hydroxydatum
Aminoglutethimidum
Amoxicillinum trihydricum
Benzalkonii chloridum
Bromocriptini mesylas
Butylbiguanidi tosilas
Calendulae flos
Capsulae cyclophosphamidi
Carbamazepinum
Cefalotinum natriicum
Cefotaximum natriicum
Chlortalidonum
Clomipramini hydrochloridum
Colchicinum
Colistimethatum natriicum
Compressi chlortalidoni
Compressi colchicini
Compressi Digitalis
Compressi lynestrenoli
Compressi obducti amitriptylini hydrochloridi
Compressi obducti doxepini hydrochloridi
Compressi obducti nortriptylini hydrochloridi
Compressi obducti pentoxifyllini
Compressi obducti propanthelini bromidi
Compressi obducti tinidazoli
Compressi obducti vincamini
Compressi tamoxifeni citratis
Crataegi folium cum flore
Cyclophosphamidum
Cyproheptadini hydrochloridum
Diclofenacum natriicum
Dihydroergotamini mesylas
Dinatrii edetas
Dopamini hydrochloridum
Doxycyclini hydrochloridum
4'-Epidoxorubicini hydrochloridum
Erythromycini ethylsuccinas
Eiamsylatum
Extractum Frangulae fluidum
Extractum Ratanhiae siccum
Gentamicini sulfas
Glycerili trinitratis solutio concentrata
Guanethidini sulfas
Infundibile metronidazoli
Infundibile tinidazoli
Iniectabile amitriptylini hydrochloridi
Iniectabile digoxini
Iniectabile dopamini hydrochloridi
Iniectabile doxepini hydrochloridi
Iniectabile etamsylati
Iniectabile furosemidi
Iniectabile glyceryli trinitratis
Iniectabile methylergometrini hydrogenomaleatis
Iniectabile natrii iodidi [¹²⁵I]
Iniectabile natrii iodohippurati [¹³¹I]
Iniectabile natrii perchinetatis [^{99m}Tc]
Iniectabile natrii rosei bengalensis [¹³¹I]
Iniectabile pentoxifyllini
Iniectabile piracetami
Iniectabile L-seleno [⁷⁵Se] methionini
Isosorbidi dinitras dilutum
Lidocaini hydrochloridum
Lynestrenolum
Magnesium glutamolactas
Maprotilini hydrochloridum
Maydis stigma
Mepacrini hydrochloridum
Methadoni hydrochloridum
Methotrexatum
Methylergometrini hydrogenomaleas
Mucilago tragacanthae 2,5%
Natrii tetraboras
Nifedipinum
Oxytetracyclini hydrochloridum

Pentaerythrityl tetranitras dilutum
Pentifyllinum
Pentoxifyllinum
Piracetamum
Piroxicamum
Ratanhiae radix
Solutio digoxini 0,05%
*Solutio methylergometrini hydrogeno-
 maleatis 0,025%*

Suppositoria metronidazoli
Tamoxifeni citras
Thymi herba
Tinctura Menthae
Tinctura Ratanhiae
Tinidazolium
Unguenta ophtalmica
Unguentum cloirimazoli 1%
Vincaminum

b. Metode generale de analiză

Controlul eficacității conservanților antimicrobieni
 Cromatografie de lichide sub presiune
 Dezagregare
 Dizolvare
 Dozarea taninurilor din produsele vegetale
 Spectrofotometrie de absorbție atomică

c. Tabele

Mărimi și unități de măsură (SI)

V.2. MONOGRAFII ȘI TABELE DIN FR IX ȘI SUPLIMENTE CARE NU MAI FIGUREAZĂ ÎN FR X

a. Substanțe farmaceutice, produse vegetale și preparate farmaceutice

<i>Acetum aromaticum</i>	<i>Comprimata acidi ascorbici 0,05 g</i>
<i>Acetyldigitoxinum</i>	<i>Comprimata acidi iopanoici 0,50 g</i>
<i>Acidi glutamici hydrochloridum</i>	<i>Comprimata aminophenazoni 0,10 g</i>
<i>Acidum p-aminobenzoicum</i>	<i>aut 0,30 g</i>
<i>Acidum edeticum</i>	<i>Comprimata amobarbitali natrici 0,10 g</i>
<i>Aetheroleum Caryophylli</i>	<i>Comprimata bromisovalii 0,30 g</i>
<i>Aetheroleum Citronellae</i>	<i>Comprimata cyclobarbitali calcii 0,20 g</i>
<i>Aetheroleum Juniperi</i>	<i>Comprimata dexamethasoni 0,50 mg</i>
<i>Aetheroleum terebinthinae</i>	<i>Comprimata ethambutoli dihydrochloridi</i>
<i>Aetheroleum Thymi</i>	<i>0,25 g</i>
<i>Alcoholes lanae</i>	<i>Comprimata hydrochlorothiazidi 0,025 g</i>
<i>Alse</i>	<i>Comprimata natrui hydrogencarbonatis 0,50 g</i>
<i>Aminophenazonum</i>	<i>aut 1 g</i>
<i>Aquae aromaticae</i>	<i>Comprimata nicotinamidi 0,10 g</i>
<i>Argenti vitellinas</i>	<i>Comprimata phtalylsulfathiazoli 0,50 g</i>
<i>Beladonnae radix</i>	<i>Comprimata polymyxini B 250 000 U.I.</i>
<i>Benzylpenicillinum procainicum</i>	<i>Comprimata salicylamidi 0,50 g</i>
<i>Bismuthi subgallas</i>	<i>Comprimata sulfafurazoli 0,50 g</i>
<i>Bismuthi subsalicylas</i>	<i>Comprimata obducta chinini sulfatis 0,25 g</i>
<i>Bromoformium</i>	<i>aut 0,50 g</i>
<i>Capsulae chloramphenicoli 0,125 g</i>	<i>Comprimata obducta chlordiazepoxydi 0,005 g</i>
<i>aut 0,25 g</i>	<i>aut 0,01 g</i>
<i>Capsulae cloxacillini 0,25 g</i>	<i>Comprimata obducta etihionamidi 0,25 g</i>
<i>Capsulae ergocalciferoli 50 000 U.I.</i>	<i>Comprimata obducta phenylbutazoni 0,20 g</i>
<i>Capsulae indometacini 0,025 g</i>	<i>Diethylstilbestrolum</i>
<i>Capsulae tetracyclini 0,125 g</i>	<i>Emetini hydrochloridum</i>
<i>Capsulae tocopheroli acetatis 0,03 g</i>	<i>Emplastra</i>
<i>Cera alba</i>	<i>Emplastrum plumbi</i>
<i>Chinae cortex</i>	<i>Estradioli benzoas</i>
<i>Chnidium</i>	<i>Extractum Chinae fluidum</i>
<i>Chlorali hydras</i>	<i>Extractum Chinae siccum</i>
<i>Chloramphenicoli palmitas</i>	<i>Extractum Hyoscyami siccum</i>
<i>Chloroalhydroxychinolinum</i>	<i>Extractum Liquiritiae siccum</i>
<i>Chlortestosteroni acetas</i>	<i>Extractum Opii siccum</i>
<i>Clofibratum</i>	<i>Extractum Secalis cornuti fluidum</i>
<i>Colae semen</i>	<i>Extractum Secalis cornuti siccum</i>
<i>Comprimata acetyldigitoxini 0,20 mg</i>	<i>Extractum Strychni siccum</i>
<i>Comprimata acidi p-aminobenzoici 0,50 g</i>	<i>Ferrum reductum</i>

Gelatina zinci oxydi
 Glycyclamidum
 Hydrargyri oxycyanidum
 Hyoscyami folium
 Infundibile kalii chloridi concentratum 15%
 Infundibile kalii chloridi cum glucoso
 Infundibile natrii chloridi cum glucoso
 Injectio albumini seri humani
 Injectio atropini sulfatis 0,10%
 Injectio calcii chloridi 20%
 Injectio dipyridamoli 0,50%
 Injectio lidocaini hydrochloridi 0,50%
 Injectio natrii iodidi 10%
 Injectio procaini hydrochloridi 2%
 Jalapae resina
 Lidocainum
 Linimenta
 Linimentum ammonii
 Linimentum calcii
 Lycopodium spora
 Malvae flos
 Methylchromonum
 Meticillinum natricum
 Mucilago gummi arabici dilutus
 Mucilago tragacanthae 10%
 Natrii inäigosulfonas
 Noriestosteroni phenylpropionas
 Oculoguttas argenti nitratis 1%
 Oculoguttas chloramphenicolii 0,50%
 Oculoguttas zinci sulfatis 0,25%
 Oleum jecoris
 Oleum lini
 Opium concenitratum
 Phenazoni salicylas
 Phthalylsulfathiazolum
 Pilulae
 Pix lithanthracis
 Plumbi oxydum
 Rhei rhizoma
 Sapo kalinus
 Saponariae radix
 Scammoniae resina
 Secale cornutum
 Sirupus aetheris
 Sirupus Aurantiorum
 Sirupus chlorali hydratis 5%
 Sirupus Citri
 Sirupus ferri chloridi oxydulati 5%

Sirupus kalii guajacolsulfonatis 6%
 Sirupus Opii
 Sirupus Opii dilutus
 Solutio aetheris spiritiuosa 25%
 Solutio aetherolei Menthae spiritiuosa 5%
 Solutio ammonii chloridi anisata
 Solutio ammonii hydroxydi diluta
 Solutio calcii hydroxydi 0,15%
 Solutio chloroformii 0,50%
 Solutio colophonii 45%
 Solutio conservans
 Solutio hydrogenii peroxydi diluta
 Solutio kalii lactatis 25,6%
 Solutio natrii lactatis 20%
 Solvens pro oculo guttae
 Sophorae flos
 Species pectorales
 Strophantoxidum - g
 Strychni semen
 Strychnini sulfas
 Sulfadiazinum
 Sulfamidinum
 Sulfafurazolum
 Sulfaphenazolum
 Sulfathiazolum
 Suppositoria noramidopyrini methansulfonatis natrici 0,30 g aut 1 g
 Suppositoria paracetamoli 0,125 g aut 0,250 g
 Suxamethonii chloridum
 Testosteronum
 Tinctura Chinae
 Tinctura Coiae
 Tinctura Digitalis
 Tinctura Ipecacuanhae
 Tinctura Primulae
 Tinctura Rhei
 Tinctura Saponariae
 Tinctura Strychni
 Tinctura Valerianae aetherea
 Trioresolum
 Unguentum alcoholum lanae
 Unguentum alcoholum lanae aquosum
 Unguentum emulsificans aquosum
 Unguentum hydrargyri oxydi flavi 2%
 Unguentum zinci oxydi cum acido salicylico
 Verbasci flos
 Vitis idaeae folium

b. Metode generale de analiză

Determinarea indicelui de aceti
 Determinarea rezidului prin evaporare sau volatilizare
 Determinări fotometrice

c. Tabele

Acțiunea terapeutică și unele denumiri comerciale ale substanțelor medicamentoase din FR IX
 și Supliment
 Coeficienții de corecție pentru soluțiile de acid clorhidric
 Densitatea soluțiilor de acid clorhidric
 Greutatea unui litru de apă la diferite temperaturi (cântărit în aer)
 Raportul dintre indicii de refracție și conținutul în alcool al amestecurilor de alcool și apă
 la 20°
 Viscositatea absolută a apei în „centipoise“

V.3. TITLURILE MONOGRAFIILOR ȘI TABELELOR DIN FR IX ȘI SUPLIMENTE CARE AU FOST MODIFICATE ÎN FR X

a. Substanțe farmaceutice, produse vegetale și preparate farmaceutice

FR IX și suplimente	FR X
<i>Acidum ε-aminocaproicum</i>	<i>Acidum aminocaproicum</i>
<i>Aethacridini lactas</i>	<i>Ethacridini lactas</i>
<i>Aethylis p-aminobenzoas</i>	<i>Benzocainum</i>
<i>Aetheroleum Anisi</i>	<i>Anisi aetheroleum</i>
<i>Aetheroleum Cinnamomi</i>	<i>Cinnamomi aetheroleum</i>
<i>Aetheroleum Citri</i>	<i>Citri aetheroleum</i>
<i>Aetheroleum Eucalypti</i>	<i>Eucalypti aetheroleum</i>
<i>Aetheroleum Foeniculi</i>	<i>Foeniculi aetheroleum</i>
<i>Aetheroleum Lavandulae</i>	<i>Lavandulae aetheroleum</i>
<i>Aetheroleum Menthae</i>	<i>Menthae aetheroleum</i>
<i>Aetheroleum Niaouli</i>	<i>Niaouli aetheroleum</i>
<i>Aethylmorphini hydrochloridum</i>	<i>Ethylmorphini hydrochloridum</i>
<i>Ampicillinum trihydratum</i>	<i>Ampicillinum trihydricum</i>
<i>Amphetamini sulfas</i>	<i>Amfetamini sulfas</i>
<i>Capsulae natrii radioiodidi (¹³¹I)</i>	<i>Capsulae natrii iodidi [¹³¹I]</i>
<i>Capsulae oxacillini 0,25 g</i>	<i>Capsulae oxacillini natrici</i>
<i>Capsulae tetracyclini 0,25 g</i>	<i>Capsulae tetracyclini hydrochloridi</i>
<i>Capsulae tocopheroli acetatis 0,03 g aut 0,10 g</i>	<i>Capsulae α-tocopheroli acetatis</i>
<i>Carbamidum</i>	<i>Urea</i>
<i>Calgutum</i>	<i>Chorda resorbilis sterilis</i>
<i>Chloroquini diphosphas</i>	<i>Chloroquini dihydrogenophosphas</i>
<i>Comprimata și Comprimata obducta</i>	<i>Compressi (Tabulettae)</i>
<i>Comprimata erythromycini 0,200 g</i>	<i>Compressi erythromycini propionatis</i>
<i>Comprimata neomycini 0,50 g</i>	<i>Compressi neomycini sulfatis</i>
<i>Comprimata nitroglycerini 0,50 mg</i>	<i>Compressi glyceryli trinitratis</i>
<i>Comprimata noramidopyrini methansulfonatis natrici 0,50 g</i>	<i>Compressi metamizoli natrici</i>
<i>Comprimata obducta pyritinolini dihydrochloridi 0,10 g</i>	<i>Compressi obducti pyritinolini dihydrochloridi</i>
<i>Emulsiones ad usum internum</i>	<i>Emulsiones</i>
<i>Ergometrini maleas</i>	<i>Ergometrini hydrogenomaleas</i>
<i>Gelatinum</i>	<i>Gelatina</i>

Guajacolum
Hexestrolum diacetylatum
Infundibile natrii hydrogencarbonatis 1,3%
Infundibile Ringeri
Infundibile Ringeri lactatum

Injectiones
Injectio alfa-chymotrypsini
Injectio natrii radiochromatis (⁵¹Cr)
Injectio natrii radioiodidi (¹³¹I)
Injectio natrii radiophosphatis (³²P)

Kalii guajacolsulfonas
Kalii hydrogentartras
Levarterenoli bitartras
Levomepromazini maleas
Methylis p-hydroxybenzoas
Methylis salicylas
Naphazolini hydrochloridum
Natrii p-aminosalicylas
Natrii hydrogencarbonas
Natrii monohydrogenphosphas
Nitrogenium oxydulatum
Noramidopyrini methansulfonas natricus
Oleum cacao
Oleum helianthi
Oleum helianthi neutralisatum
Pheniraminii p-aminosalicylas
Piperazini hexahydrias
Prochlorperazini maleas
Promethazini maleas
Propylis p-hydroxybenzoas
Pyritinolini dihydrochloridum
Retinoli acetas
Rhinoguttae naphazolini hydrochloridi 0,1%
Solutio natrii radioiodidi (¹³¹I)
Solutio nitroglycerini spiritiuosa 1%
Sorbimacrogoli oleas 300
Tocopheroli acetas
Trifluoperazini hydrochloridum
Unguentum pilocarpini hydrochloridi 2%

Guaiacolum
Hexestrolu diacetas
Infundibile natrii hidrogenocarbonatis
Infundibile natrii chloridi composita
Infundibile natrii chloridi composita cum natrio lactato
Iniectiones
Chymotrypsinum
Iniectione natrii chromatis [⁵¹Cr]
Iniectione natrii iodidi [¹³¹I]
Iniectione dinatrii hydrogenophosphatis [³²P]
Kalii guaiacolsulfonas
Kalii hydrogentartras
Norepinephrini hydrogentartras
Levomepromazini hydrogenomaleas
Methylis parahydroxybenzoas
Methylis salicylas
Naphazolini hydrochloridum
Natrii aminosalicylas
Natrii hydrogencarbonas
Dinatrii hydrogenophosphas
Dinitrogenii oxydum
Metamizolum natricum
Cacao oleum
Helianthi oleum
Helianthi oleum neutralisatum
Pheniraminii aminosalicylas
Piperazinum hexahydricum
Prochlorperazini hydrogenomaleas
Promethazini hydrogenomaleas
Propylis parahydroxybenzoas
Pyritinolini dihydrochloridum
Retinoli acetatis solutio oleosa
Rhinoguttae naphazolini hydrochloridi 0,1%
Solutio natrii iodidi [¹³¹I]
Solutio glyceryli trinitratis spiritiuosa 1%
Polysorbatum 80
α-Tocopheroli acetas
Trifluoperazini dihydrochloridum
Unguentum ophtalmicum pilocarpini hydrochloridi 2%

b. Metode generale de analiză

Aspectul și colorația soluțiilor
Controlul impurităților hipotensive
Controlul impurităților pirogene
Controlul impurităților toxice
Controlul limitelor de impurități

Controlul microscopic și microchimic al produselor vegetale

Controlul purității microbiologice

Aspectul soluției
Impurități hipotensive
Impurități pirogene
Impurități toxice
Controlul limitelor pentru impurități anorganice
Controlul limitei pentru substanțe organice ușor carbonizabile
Controlul microscopic al produselor vegetale
Controlul microchimic al produselor vegetale
Contaminare microbiană

Determinarea activității enzimatică a alfa-chimotripsinei
 Determinarea activității enzimatică a pancreatinei
 Determinarea activității proteolitice a pepsinei
 Determinarea activității enzimatică a tripsinei
 Determinarea activității vasopresoare
 Determinarea alcoolului în preparate farmaceutice
 Determinarea azotului în combinații organice
 Determinarea biologică a activității oxitocinei
 Determinarea conținutului în saponine cu acțiune hemolitică din produsele vegetale
 Determinarea conținutului în substanțe solubile din produsele vegetale
 Determinarea conținutului în uleiuri volatile din produsele vegetale
 Determinări cromatografice
 Determinarea densității
 Determinarea factorului de îmbibare la produsele vegetale
 Determinarea grupărilor metoxi
 Determinarea impurităților și a corpurilor străine din produsele vegetale
 Determinarea indicelui de aciditate
 Determinarea indicelui de amăreală
 Determinarea indicelui de ester
 Determinarea indicelui de hidroxil
 Determinarea indicelui de iod
 Determinarea indicelui de peroxid
 Determinarea indicelui de refracție
 Determinarea indicelui de saponificare
 Determinarea intervalului de distilare
 Determinarea microbiologică a activității antibioticelor
 Determinarea punctului de fierbere
 Determinarea punctului de picurare
 Determinarea punctului de solidificare
 Determinarea punctului de topire
 Determinări polarografice
 Determinări prin electroforeză
 Determinarea puterii rotatorii specifice
 Determinarea rezidului prin calcinare și a cenușii
 Determinarea solubilității substanțelor
 Determinări spectrofotometrice
 Determinarea substanțelor nesaponificabile
 Determinarea umidității, a pierderii prin uscare și a rezidului prin evaporare sau volatilizare
 Determinarea viscozității lichidelor
 Radioactivitatea
 Determinarea radioactivității
 Determinarea purității radionuclidice și radiochimice
 Soluții titrate

Activitatea enzimatică a chimotripsinei
 Activitatea enzimatică a pancreatinei
 Activitatea enzimatică a pepsinei
 Activitatea enzimatică a tripsinei
 Activitatea vasopresoare
 Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice
 Dozarea nitrogenului din combinațiile organice
 Dozarea biologică a oxitocinei
 Dozarea saponinelor cu acțiune hemolitică din produsele vegetale
 Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale
 Dozarea uleiurilor volatile din produsele vegetale
 Cromatografie
 Densitate relativă
 Factorul de îmbibare al produselor vegetale
 Dozarea grupării metoxi
 Controlul elementelor străine din produsele vegetale
 Indice de aciditate
 Indice de amăreală
 Indice de ester
 Indice de hidroxil
 Indice de iod
 Indice de peroxid
 Indice de refracție
 Indice de saponificare
 Interval de distilare
 Activitatea microbiologică a antibioticelor
 Punct de fierbere
 Punct de picurare
 Punct de solidificare
 Punct de topire
 Polarografie
 Electroforeză
 Putere rotatorie
 Reziduu prin calcinare
 Solubilitate
 Spectrofotometrie
 Substanțe nesaponificabile
 Pierdere prin uscare
 Determinarea apei
 Viscositate
 Controlul preparatelor radiofarmaceutice
 Soluții volumetric

c. Tabele

Raportul dintre densitate (greutate specifică) și procentele în greutate și volum ale amestecurilor de alcool și apă
 Cantitățile în grame, de apă și alcool de diferite concentrații care trebuie amestecate pentru a obține un kg alcool de concentrație între 30 și 90°
 Prepararea alcoolului de diferite concentrații la 20°, prin amestecare de alcool și apă, în volume
 Densitatea și indicele de refracție la 20° a soluțiilor de zahăr
 Densitatea reală a apei distilate la diferite temperaturi între 0 și 100°
 Raportul dintre densitatea, indicele de refracție și conținutul în glicerină al amestecului de glicerină și apă la 20°
 Numărul de picături pe gram (la 20°) pentru unele medicamente lichide
 Doze maxime
 Mase atomice
 Concentrația în alcool a amestecului de alcool și apă la 20 °C, în funcție de densitatea relativă
 Prepararea alcoolului de diferite concentrații prin amestecarea de alcool și apă la 20 °C (în grame)
 Prepararea alcoolului de diferite concentrații prin amestecarea de alcool și apă la 20 °C (în mililitri)
 Concentrația soluțiilor de zahăr în funcție de densitatea relativă și de indicele de refracție, la 20 °C
 Densitatea (ρ) apei la diferite temperaturi
 Concentrația în glicerol a amestecului de glicerol și apă în funcție de densitatea relativă și de indicele de refracție, la 20 °C
 Numărul de picături pe gram (la 20 °C) pentru unele lichide și preparate farmaceutice lichide din FR X
 Doze terapeutice uzuale și maxime
 Mase atomice relative

VI. PREVEDERI GENERALE

Potrivit Legii privind asigurarea sănătății populației, toate prevederile cu caracter general ale Farmacopeei Române sînt obligatorii pentru toate unitățile care produc, controlează, depozitează și distribuie medicamente și se aplică tuturor produselor realizate în țară.

Titlul monografiilor. Monografiile pentru substanțe farmaceutice, preparate farmaceutice și produse vegetale au ca titlu principal denumirea în limba latină, iar ca titlu secundar denumirea în limba română.

Pentru substanțele organice farmacologic active este folosită, în general, Denumirea Comună Internațională (DCI) în limba latină, prevăzută în listele cu denumiri pentru substanțe farmaceutice elaborate de Organizația Mondială a Sănătății.

Pentru substanțele anorganice, la denumirea latină este prevăzut întii cationul, apoi anionul (de ex. *Barii sulfas*).

Pentru produsele vegetale, la denumirea latină numele plantei precede partea din plantă folosită (de ex. *Frangulae cortex*).

La preparatele farmaceutice, denumirea formei farmaceutice precede pe aceea a substanței sau a produsului vegetal (de ex. *Unguentum phenylbutazoni 4%*, *Tinctura Belladonnae*).

Preparatele injectabile și perfuzabile sînt definite prin masa de substanță activă declarată conținută în 1 ml soluție, respectiv în 1 000 ml soluție. La celelalte preparate lichide și la unguente, cînd este cazul, în titlu este prevăzut conținutul declarat în substanța activă, exprimat procentual. Preparatele solide sînt definite prin masa de substanță activă declarată pe unitatea de doză.

La soluțiile apoase și la tincturile alcoolice nu se specifică în titlu solventul (de ex. *Solutio ammonii acetatis 15%*, *Tinctura Belladonnae*); la soluțiile sau la tincturile preparate cu alți solvenți, aceștia sînt specificați în titlu (de ex. *Solutio iodii spirituosa*).

Sinonime. Pentru unele substanțe, preparate farmaceutice și produse vegetale sînt prevăzute în cadrul monografiei respective, în limba latină sau în limba română, alte denumiri mai cunoscute ale acestora.

Formule chimice. La toate substanțele farmaceutice cu o structură chimică cunoscută și bine definită se prevede formula moleculară; la sub-

stanțele organice se prevede și formula de structură în care sînt reprezentate, în general, particularitățile sterice cunoscute.

În cazul substanțelor anorganice, în formula moleculară cationul precede anionul. În cazul substanțelor organice, în formula moleculară, simbolurile atomilor, după C și H, sînt prevăzute în ordine alfabetică.

Nomenclatura chimică sistematică. În FR X nomenclatura chimică sistematică folosită pentru substanțele anorganice și pentru substanțele organice este, pe cît posibil, în conformitate cu regulile elaborate de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC), adaptate la limba română.

Mase atomice relative (A_r); mase moleculare relative (M_r). În FR X masele atomice relative și masele moleculare relative ale substanțelor pînă la 100 sînt prevăzute cu două zecimale, iar cele peste 100 sînt prevăzute cu o zecimală (valorile sînt rotunjite la zecimala admisă).

Masele moleculare relative reprezintă suma maselor atomice relative prevăzute în tabelul „Mase atomice relative“, care se bazează pe masa atomică relativă a carbonului—12 $A_r(^{12}C) = 12$.

Mărimi și unități de măsură. În FR X este folosit, pe cît posibil, Sistemul Internațional de Unități (SI); în unele cazuri sînt folosite și alte unități din afara SI, admise de Standardele Internaționale și de Standardele de Stat din România (v. tabelele cu mărimi și unități de măsură SI din FR X).

Concentrație. În FR X concentrația soluțiilor volumetrică este exprimată în moli pe litru (mol/l); concentrația soluțiilor de reactivi este exprimată în grame pe litru (g/l).

Concentrațiile procentuale, practic folosite în farmacopee, sînt definite după cum urmează:

- prin „%“, fără nici o precizare, sau prin „% m/m“ se înțelege masa de substanță în grame conținută în 100 g produs final;
- prin „% m/V“ se înțelege masa de substanță în grame conținută în 100 ml produs final;
- prin „% V/V“ se înțelege volumul de substanță în mililitri conținut în 100 ml produs final;
- prin „% V/m“ se înțelege volumul de substanță în mililitri conținut în 100 g produs final.

Proba luată în lucru. La dozarea substanței active sau în cadrul altor determinări la care proba luată în lucru intervine în calcul, valorile prevăzute în text pentru masă sau pentru volum sînt informative (de ex. 0,5 g; 1 g; 5 mg; 40 mg; 5 ml); proba luată în lucru poate prezenta o abatere de $\pm 10\%$ față de aceste valori. Proba luată în lucru se cîntărește la balanța analitică sau se măsoară cu ajutorul unui instrument adecvat și valorile obținute intervin în calcularea rezultatului.

În cazul celorlalte determinări, balanțele și instrumentele de măsurat folosite sînt în funcție de determinarea respectivă și de mărimea valorilor prevăzute; numărul de zecimale din text arată exactitatea cerută (de ex. 1,0 g; 2,00 g; 0,1050 g; 6,305 g; 50,0 mg; 25,0 ml).

Prin expresia „dacă nu se prevede altfel“ se înțelege că ori de cîte ori este necesar sau în cazuri speciale, justificate și aprobate de Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice, în monografiile individuale pot fi înscrise prevederi diferite de cele cu caracter general.

Prin expresia „pînă la masă constantă“ se înțelege că uscarea sau calcinarea se continuă, în condițiile prevăzute la monografiile individuale sau la monografiile de metode generale respective, pînă cînd două cîntăriri succesive la balanța analitică conduc la aceeași valoare sau prezintă o diferență de cel mult 0,5 mg.

Prin expresia „în prealabil cîntărit“ se înțelege că recipientele respective (de ex. creuzet, cristalizor, filtru, sticlă de ceas, fiolă de cîntărire) se cîntăresc la balanța analitică după uscarea sau calcinarea prealabilă pînă la masă constantă, în aceleași condiții de temperatură cu cele în care se efectuează determinarea prevăzută.

Prin expresia „nu trebuie să rămîna un reziduu ponderabil“ sau „reziduu imponderabil“ se înțelege că, în condițiile de lucru prevăzute, reziduu obținut nu trebuie să cîntărească mai mult de 0,5 mg.

Prin formularea de tipul „1 la 10“ se înțelege că 1 g substanță solidă sau 1 ml substanță lichidă se dizolvă în, respectiv se amestecă împreună cu solventul respectiv iar soluția se completează la 10 ml.

Prin formularea de tipul „10:1“ sau „5:2:1“ se înțelege că un amestec este format din 10 volume și 1 volum de lichid respectiv din 5 volume, 2 volume și 1 volum de lichid.

Prin „soluție“, fără precizarea solventului, se înțelege soluție apoasă.

Prin „conservant antimicrobian potrivit“ se înțelege că într-un preparat farmaceutic realizat în industrie conservantul antimicrobian trebuie astfel ales încît să corespundă prevederilor de la „Controlul eficacității conservanților antimicrobieni“ (IX.F.4).

× **Temperatură.** În farmacopee este folosită temperatura Celsius (t), exprimată în grade Celsius ($^{\circ}C$).

Cînd temperatura nu este precizată, se înțelege că determinarea respectivă se efectuează la $20 \pm 5^{\circ}C$ (temperatura camerei).

În cadrul determinărilor este înscrisă temperatura la care se încălzește sau se răcește un lichid.

Prin expresiile „la fierbere“ sau „temperatura de fierbere“ se înțelege temperatura la care fierbe lichidul respectiv.

Prin expresiile „în baia de apă“ sau „pe baia de apă“, dacă nu se prevede temperatura, se înțelege că apa din baie se încălzește la fierbere.

Prin expresiile „se răcește“ sau „după răcire“, dacă nu se prevede temperatura, se înțelege că răcirea se efectuează la temperatura camerei.

× **Presiune.** Prin presiune normală se înțelege presiunea de 101,3 kPa (aproximativ 760 mmHg).

Prin expresia „în vid“ se înțelege presiunea de cel mult 2,7 kPa (aproximativ 20 mmHg).

Solvenți. Prin „apă“ se înțelege apa distilată.

Prin „apă pentru preparate injectabile“ se înțelege apa distilată pentru preparate injectabile.

Prin „apă proaspăt fiartă și răcită“ se înțelege că, înainte de folosire, apa distilată trebuie fiartă timp de 3—5 min și răcită la temperatura camerei.

Prin „alcool“ se înțelege alcool etilic de 96°.

Prin „alcool diluat“ se înțelege alcool etilic de 70°.

În celelalte situații este specificat alcoolul folosit (de ex. alcool 50°).

Prin „eter“ se înțelege eter etilic.

Control. Verificarea parametrilor de calitate prevăzuți în monografii este obligatorie; prevederile din monografiile individuale de la alineatul „Solubilitate“ au un caracter orientativ asupra solubilității substanțelor respective în diferiți solvenți.

La stabilirea limitelor admise pentru concentrația în substanță activă (limita inferioară și superioară), se ține seama de eroarea analitică a metodei de dozare prevăzute în monografia respectivă, precum și de unele variații inevitabile ale conținutului în substanță activă rezultate din procesul de fabricație și de eventuale modificări considerate nesemnificative pe perioada de valabilitate.

Când se prevede raportarea la substanța uscată, la substanța calcinată sau la substanța anhidră, condițiile de uscare, de calcinare, respectiv metoda pentru determinarea apei sînt cele prevăzute în monografia respectivă la alineatele „Pierdere prin uscare“, respectiv „Pierdere prin calcinare“ și „Apă“.

În cadrul determinărilor, dacă nu se prevede altfel, examinarea trebuie efectuată imediat după adăugarea reactivilor.

Pentru efectuarea determinărilor prevăzute se pot folosi și alte metode sau aparate decît cele specificate în monografiile respective, cu condiția ca exactitatea acestora să fie aceeași. În caz de litigii sînt obligatorii metodele și aparatele prevăzute în farmacopee.

Ori de cîte ori în cadrul controlului se decelează prezența unei impurități pe care monografia respectivă nu o prevede, aceasta trebuie semnalată.

Cînd se precizează că un solvent sau un amestec de solvenți trebuie să fie neutralizat în prealabil la un indicator, se înțelege că dozarea respectivă se efectuează în prezența aceluiași indicator.

Cînd se prevede sau este necesară o probă-martor, aceasta se prepară cu aceiași reactivi, aceiași solvenți și în aceleași condiții, dar fără proba de analizat.

Cînd determinările se efectuează față de un standard se folosesc, conform prevederilor, etaloane naționale (*e.n.*), substanțe de referință (*s.r.*) sau substanțe care prezintă caracteristicile prevăzute în farmacopee.

Literele (*I*) sau (*R*), înscrise după o substanță sau după o soluție, arată că acestea sînt indicatori sau reactivi, prevăzuți la capitolele din FR X „Indicatori“ respectiv „Reactivi“.

Preparate farmaceutice. În FR X monografiile individuale pentru preparate farmaceutice sînt precedate de o monografie generală, ale cărei specificații, dacă nu se prevede altfel, se aplică tuturor preparatelor din

cadrul formei farmaceutice respective, indiferent dacă monografiile individuale sînt sau nu prevăzute în FR X.

La preparare se folosește substanța activă cu specificațiile prevăzute în monografia respectivă. Pentru produsele realizate în industrie, formula de preparare se stabilește pentru o concentrație a substanței active de 100%. La stabilirea limitelor admise în substanța activă față de valoarea declarată se ține seama de conținutul acesteia în preparatul farmaceutic analizat, conform prevederilor de la monografia generală respectivă.

Substanțele auxiliare (excipienți) trebuie astfel alese încît să nu prezinte interacțiuni nedorite, între ele sau cu substanța activă, să fie lipsite de efect toxic și/sau farmacologic, să nu influențeze defavorabil caracteristicile biofarmaceutice și efectul terapeutic al preparatului și, pe cît posibil, să nu interfereze dozarea sau alte determinări prevăzute.

Este admisă folosirea în preparatele farmaceutice a unor coloranți aprobați de Ministerul Sănătății, cu excepția preparatelor injectabile și perfuzabile, precum și a celor oftalmice.

În general, în monografiile individuale ale preparatelor farmaceutice nu sînt înscrise prevederi referitoare la formula sau la modul de preparare, acestea fiind definite numai în privința substanțelor active. Sînt admise unele modificări în formula de preparare, în privința substanțelor auxiliare sau a modului de preparare folosit, cu condiția ca produsul obținut să corespundă prevederilor din monografia respectivă. Cînd în monografiile individuale există prevederi referitoare la formula și la modul de preparare, acestea trebuie respectate întocmai; este admisă folosirea altor conservanți antimicrobieni potriviți, față de cei din formula de preparare prevăzută.

La preparare trebuie respectate regulile de bună fabricație. Se va acorda o atenție deosebită evitării impurificării cu alte substanțe sau contaminării cu microorganisme.

Picător normal. Pentru măsurarea preparatelor farmaceutice lichide în picături se folosește picătorul normal. 20 de picături de apă care cad liber la 20 °C din picătorul normal, ținut în poziție verticală, cîntăresc $1 \text{ g} \pm 5 \text{ mg}$ (v. tabelul „Numărul de picături pe gram — la 20 °C — pentru unele lichide și preparate farmaceutice lichide“).

La eliberarea preparatelor farmaceutice lichide care se administrează pe cale orală, cu lingurița sau cu lingura, se ține seama că:

- lingurița corespunde unui volum de aproximativ 5 ml apă;
- lingura de desert corespunde unui volum de aproximativ 10 ml apă;
- lingura de supă corespunde unui volum de aproximativ 15 ml apă.

În situații speciale (de ex. substanțe foarte active sau substanțe cu densitate sensibil diferită de a apei), recipientele respective trebuie însoțite de lingurițe speciale sau de alte dispozitive. În cazul preparatelor farmaceutice lichide administrate în picături, recipientele respective trebuie prevăzute cu sisteme de picurare speciale.

Contaminare microbiană. În FR X, în cazuri speciale, în monografiile individuale de substanțe farmaceutice, produse de origine vegetală sau

preparate farmaceutice nesterile se prevede controlul încărcăturii microbiene.

Stabilitate. Perioadă de valabilitate. Un medicament este considerat practic stabil dacă, păstrat în condiții corespunzătoare, își menține neschimbate caracteristicile înscrise în monografia respectivă pe o perioadă de timp stabilită numită *perioadă de valabilitate*.

Pentru a se asigura stabilitatea fizico-chimică, chimică, microbiologică, biofarmaceutică, producătorul poate folosi procedee fizice, fizico-chimice sau chimice.

La medicamentele realizate în industrie, pe eticheta recipientului trebuie să se prevadă perioada de valabilitate (data de fabricație și data de expirare). Dacă data de expirare nu este prevăzută, se înțelege că medicamentul respectiv are o perioadă de *valabilitate de cinci ani*.

Producătorul trebuie să garanteze calitatea medicamentelor în cadrul perioadei de valabilitate.

La medicamentele obținute în farmacie, pe eticheta recipientului trebuie să se prevadă data de preparare.

Personalul de specialitate are obligația de a păstra medicamentele în condițiile prevăzute, de a urmări perioada de valabilitate a acestora și de a observa eventualele modificări ale caracteristicilor organoleptice, care vor atrage după sine scoaterea din consum a produselor respective.

La eliberarea medicamentelor realizate în industrie sau preparate în farmacie, farmacistul trebuie să atragă atenția pacienților asupra condițiilor de păstrare și asupra perioadei de valabilitate a acestora.

Conservare. Medicamentele trebuie astfel păstrate încât o eventuală contaminare și orice alte modificări pe perioada de valabilitate a acestora să fie evitate.

În farmacopee, pentru preparatele farmaceutice, condițiile generale de conservare sînt prevăzute în monografiile generale ale acestora.

Pentru substanțele farmaceutice, produsele vegetale și preparatele farmaceutice, condiții speciale de conservare sînt prevăzute în monografiile individuale ale acestora, la alineatul „Conservare“.

Recipientele vin în contact direct cu substanțele farmaceutice, cu produsele vegetale și cu preparatele farmaceutice. Recipientele și dopurile nu trebuie să cedeze din componentele lor și nu trebuie să interacționeze fizic sau chimic cu produsele conținute. Recipientele și dopurile trebuie să corespundă condițiilor de calitate prevăzute în normativele respective în vigoare.

Prin „recipiente bine închise“ se înțelege că acestea trebuie să protejeze conținutul de mediul extern, prin evitarea contaminării cu produse solide sau lichide, în condiții corespunzătoare de conservare, manipulare și transport.

Prin „recipiente închise etanș“ se înțelege că acestea trebuie să protejeze conținutul de mediul extern, prin evitarea contaminării cu produse solide, lichide, vapori, gaze sau microorganisme și trebuie să împiedice pierderea apei de cristalizare sau evaporarea solvenților, în condiții corespunzătoare de conservare, manipulare și transport.

În unele monografii este prevăzută fie *temperatura de conservare*, fie sînt folosite unele expresii care corespund intervalelor de temperatură din tabel:

Expresia folosită	Temperatură (°C)
(la) rece	2—8
(la) loc răcoros	8—15
(la) temperatura camerei	15—25
(la) cald, căldură	30—40

Prin „ferit de lumină“ se înțelege că recipientele trebuie să fie din sticlă de culoare brun-închis sau din alte materiale care nu permit trecerea luminii. Dacă se folosesc recipiente dintr-un material permeabil la lumină, acestea trebuie izolate cu un material adecvat, de culoare închisă sau trebuie păstrate în dulapuri închise.

Prin „ferit de umiditate“ se înțelege păstrarea medicamentelor în recipiente închise etanș sau în recipiente bine închise și în prezența unei substanțe deshidratante, avînd grijă ca aceasta să nu vină în contact direct cu produsul respectiv.

Soluțiile apoase nu trebuie păstrate la temperaturi sub 0 °C.

Prin „se prepară la nevoie“ sau „se prepară în cantități mici“ se înțelege că preparatul farmaceutic respectiv are un timp de conservare redus.

Prin expresiile *Separandum* sau *Venenum*, prevăzute în monografiile individuale din FR X, se înțelege că substanțele farmaceutice, produsele vegetale sau preparatele farmaceutice respective se păstrează în dulapuri speciale; aceste produse sînt înscrise în FR X și în tabelele *Separanda* respectiv *Venena*.

Recipientele cu substanțe toxice trebuie să poarte etichete cu inscripție albă pe fond negru și se păstrează în dulapul *Venena*; recipientele cu substanțe foarte active trebuie să poarte etichete cu inscripție roșie pe fond alb și se păstrează în dulapul *Separanda*; recipientele cu celelalte substanțe trebuie să poarte etichete cu inscripție neagră pe fond alb.

Doze terapeutice uzuale și maxime. Acțiune farmacologică și întrebuințări. Pentru produsele farmaceutice prevăzute în FR X, dozele terapeutice uzuale și maxime pentru adulți, în funcție de calea de administrare, sînt înscrise separat într-un tabel.

În FR X la sfîrșitul monografiilor individuale sînt prevăzute date cu caracter informativ privitoare la principalele acțiuni farmacologice și/sau întrebuințări ale produselor farmaceutice respective.

VII. PRESCURTĂRI ȘI SIMBOLURI*

A	absorbanță
$A_{1\text{cm}}^{1\%}$	absorbanță specifică
A	masă atomică relativă
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
$[\alpha]_D^{20}$	putere rotatorie specifică
d_{20}^{20}	densitate relativă, la 20 °C
DCI	Denumirea Comună Internațională
E.c.	etalon de culoare
e.n.	etalon național
E.o.	etalon de opalescență
E.tb.	etalon de turbureală
E.tr.	etalon de transparență
F	factor
FIP	<i>Fédération Internationale Pharmaceutique</i> (Federația Internațională Farmaceutică)
FR X	Farmacopeea Română ediția a X-a
gt.	<i>guttae</i>
(I)	indicator (substanță sau soluție care figurează la capitolul „Indicatori“)
IR	infraroșu
i.m.	intramuscular
i.r.	intrarahidian
i.v.	intravenos
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată)
mEq	miliechivalent

* Simbolurile mărimilor și unităților de măsură folosite în FR X sînt specificate în tabelele cu mărimi și unități de măsură SI

M_r	masă moleculară relativă
n_D^t	indice de refracție
NCTC	<i>National Collection of Type Cultures</i>
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
perf.	perfuzabil
p.f.	punct de fierbere
pH	logaritmul zecimal cu semn schimbat al activității ionilor de hidrogen
p.o.	<i>per os</i>
p.t.	punct de topire
q.s.ad.	<i>quantum satis ad</i>
r.	rectal
(R)	reactiv (substanță sau soluție care figurează la capitolul „Reactivi“)
Rf	în cromatografie: raportul dintre distanța parcursă de substanță de la punctul de aplicare al soluției pînă la centrul petei și distanța parcursă de developant de la punctul de aplicare al soluției pînă la frontul developantului, trecînd prin centrul petei
Rr	în cromatografie: raportul dintre distanța parcursă de substanță de la punctul de aplicare al soluției pînă la centrul petei și distanța parcursă de substanța de referință de la punctul de aplicare al soluției pînă la centrul petei
s.c.	subcutanat
SI	Sistemul Internațional de Unități
s.l.	sublingual
s.r.	substanță de referință
U.I.	unități internaționale
UV	ultraviolet

VIII. MONOGRAFII

Monografii individuale pentru substanțe,
produse vegetale și preparate farmaceutice
și monografii generale pentru preparate
farmaceutice

<i>Absinthii herba</i>	<i>Alumini hydroxydatum</i>
<i>Acenocoumarolum</i>	<i>Alumini sulfas</i>
<i>Acetazolamidum</i>	<i>Ambazonum</i>
<i>Acidum aceticum</i>	<i>Amfetamini sulfas</i>
<i>Acidum aceticum dilutum</i>	<i>Aminoglutethimidum</i>
<i>Acidum acetylsalicylicum</i>	<i>Aminophyllinum</i>
<i>Acidum amidotrizoicum</i>	<i>Amitriptylini hydrochloridum</i>
<i>Acidum aminocaproicum</i>	<i>Ammonii bromidum</i>
<i>Acidum ascorbicum</i>	<i>Ammonii chloridum</i>
<i>Acidum asparticum</i>	<i>Amobarbitalum natricum</i>
<i>Acidum benzoicum</i>	<i>Amoxicillinum trihydricum</i>
<i>Acidum boricum</i>	<i>Ampicillinum natricum</i>
<i>Acidum citricum</i>	<i>Ampicillinum trihydricum</i>
<i>Acidum glutamicum</i>	<i>Amylocaini hydrochloridum</i>
<i>Acidum hydrochloricum</i>	<i>Amylum</i>
<i>Acidum hydrochloricum dilutum</i>	<i>Anisi aetheroleum</i>
<i>Acidum iopanoicum</i>	<i>Anisi vulgaris fructus</i>
<i>Acidum lacticum</i>	<i>Aqua destillata</i>
<i>Acidum nalidixicum</i>	<i>Aqua destillata ad iniectabilia</i>
<i>Acidum nicotinicum</i>	<i>Argenti nitras</i>
<i>Acidum phosphoricum</i>	<i>Argenti proteinas</i>
<i>Acidum phosphoricum dilutum</i>	<i>Argentum colloidal</i>
<i>Acidum salicylicum</i>	<i>Atropini sulfas</i>
<i>Acidum tartaricum</i>	<i>Aurantii pericarpium</i>
<i>Aconiti tuber</i>	
<i>Adeps lanae anhydricus</i>	<i>Balsamum peruvianum</i>
<i>Adeps lanae hydrosus</i>	<i>Balsamum toltitanum</i>
<i>Aether</i>	<i>Barbitalum</i>
<i>Aether anestheticus</i>	<i>Barbitalum natricum</i>
<i>Aetherolea</i>	<i>Barii sulfas</i>
<i>Alcoholum</i>	<i>Belladonnae folium</i>
<i>Alcoholum cetylstearylicum</i>	<i>Benzalkonii chloridum</i>
<i>Alcoholum cetylstearylicum emul-</i>	<i>Benzocainum</i>
<i>sificans</i>	<i>Benzylpenicillinum kalicum</i>
<i>Alcoholum dilutum</i>	<i>Benzylpenicillinum natricum</i>
<i>Althaeae folium</i>	<i>Bismuthi subcarbonas</i>
<i>Althaeae radix</i>	<i>Bismuthi subnitras</i>
<i>Alumini et kalii sulfas</i>	<i>Bromhexini hydrochloridum</i>

Bromisovalum
Bromocriptini mesylas
Butylbiguanidi tosilas
Butylscopolammonii bromidum

Cacao oleum
Calcii bromidum
Calcii carbonas
Calcii chloridum
Calcii dobesilas
Calcii gluconas
Calcii glycerophosphas
Calcii lactas
Calcii phosphas tribasicus
Calendulae flos
Camphora
Capsulae
Capsulae ampicillini
Capsulae cyclophosphamidi
Capsulae natrii iodidi [131I]
Capsulae oxacillini natrici
Capsulae retinoli acetatis
Capsulae rifampicini
Capsulae tetracyclini hydrochloridi
Capsulae α -tocopheroli acetatis
Carbamazepinum
Carbenicillinum natricum
Carbo medicinalis
Carbocromeni hydrochloridum
Carboxymethylcellulosum natricum
Carvi fructus
Cefalotinum natricum
Cefotaximum natricum
Cera flava
Cetaceum
Chamomillae flos
Chelidonii herba
Chinidini sulfas
Chinini hydrochloridum
Chinini sulfas
Chloraminum B
Chloramphenicoli natrii succinas
Chloramphenicolum
Chlordiazepoxidum
Chloropyramini hydrochloridum
Chloroquini dihydrogenophosphas
Chlorphenoxamini hydrochloridum
Chlorquinaldolum

Chlortalidonum
Chlorzoxazonum
Cholesterolum
Chorda resorbilis sterilis
Chymotrypsinum
Cinnamomi aetheroleum
Citri aetheroleum
Clomipramini hydrochloridum
Clonidinum
Clotrimazolum
Cloxacillinum natricum
Cocaini hydrochloridum
Codeini hydrochloridum
Codeini phosphas
Codeinum
Coffeinum
Coffeinum et acidum citricum
Coffeinum et natrii benzoas
Colchicinum
Colecalciferolum
Colistimethatum natricum
Colistini sulfas
Compressi (Tabuletae)
Compressi acidi acetylsalicylici
Compressi acidi ascorbici
Compressi acidi nicotinic
Compressi bromhexini hydrochloridi
Compressi chlortalidoni
Compressi chlorzoxazoni
Compressi colchicini
Compressi cyclobarbitali
Compressi Digitalis
Compressi digoxini
Compressi erythromycini propionatis
Compressi ethinylestradioli
Compressi glutethimidi
Compressi glyceryli trinitratis
Compressi griseofulvini
Compressi hydroxyprogesteroni acetatis
Compressi isoniazidi
Compressi lynestrenoli
Compressi meprobamati
Compressi melamizoli natrici
Compressi methyltestosteroni
Compressi metronidazoli
Compressi natrii cyclamatis
Compressi neomycini sulfatis

Compressi obducti amitriptylini hydrochloridi
Compressi obducti dipyridamoli
Compressi obducti doxepini hydrochloridi
Compressi obducti lanatosidi C
Compressi obducti nortriptylini hydrochloridi
Compressi obducti nystatini
Compressi obducti pentoxifyllini
Compressi obducti propanthelini bromidi
Compressi obducti pyritinoli dihydrochloridi
Compressi obducti tinidazoli
Compressi obducti vincamini
Compressi paracetamoli
Compressi phenobarbitali
Compressi phenoxymethylpenicillini
Compressi phenytoini
Compressi pyridoxini hydrochloridi
Compressi saccharini
Compressi sulfametyoxydiazini
Compressi tamoxifeni citratis
Compressi thiamini hydrochloridi
Cortisoni acetas
Crataegi folium cum flore
Cyanocobalaminum
Cyclobarbitalum
Cyclobarbitalum calcicum
Cyclophosphamidum
Cynarae folium
Cyproheptadini hydrochloridum

Dequalinii chloridum
Deslanosidum
Desoxycortoni acetas
Dexamethasonum
Dextranum 40
Dextranum 70
Diazepamum
Diclofenacum natricum
Digitalis purpureae folium
Digitalis purpureae pulvis titratus
Digitoxinum
Digoxinum
Dihydralazini sulfas
Dihydroergotamini mesylas

Dinatrii edetas
Dinatrii hydrogenophosphas
Dinitrogenii oxydum
Dipyridamolium
Disulfiramum
Dopamini hydrochloridum
Doxepini hydrochloridum
Doxycyclini hydrochloridum

Emulsiones
Ephedrini hydrochloridum
4'-Epidoxorubicini hydrochloridum
Epinephrinum
Equiseti herba
Ergocalciferolum
Ergometrini hydrogenumaleas
Ergotamini tartras
Erythromycini ethylsuccinas
Erythromycini lactobionas
Erythromycini propionas
Etamsylatum
Ethacridini lactas
Ethambutoli dihydrochloridum
Ethinylestradiolum
Ethionamidum
Ethylmorphini hydrochloridum
Eucalypti aetheroleum
Eucalypti folium
Extracta
Extractum Belladonnae siccum
Extractum Frangulae fluidum
Extractum Ratanhiae siccum
Extractum Valerianae spissum

Foeniculi aetheroleum
Foeniculi fructus
Frangulae cortex
Fructosum
Furazolidonum
Furosemidum

Gelatina
Gentamicini sulfas
Gentianae radix
Glibencinamidum
Glucosum
Glutethimidum

Glyceryli trinitratis solutio concentrata
 Glycerolum
 Gossypium depuratum
 Gossypium depuratum mixtum
 Granulata
 Griseofulvinum
 Guaiacolum
 Guaiifenesinum
 Guanethidini sulfas
 Gummi arabicum
 Gummi arabicum desenzymatum
 Helianthi oleum
 Helianthi oleum neutralisatum
 Heparinum natricum
 Hexestrolis diacetat
 Histamini dihydrochloridum
 Hydrargyri oxydum flavum
 Hydrochlorothiazidum
 Hydrocortisoni acetat
 Hydrocortisoni hemisuccinas
 Hydrocortisonum
 Hydromorphoni hydrochloridum
 Hydroxyprogesteroni acetat
 Hydroxyprogesteroni caproas
 Hyperici herba
 Ibuprofenum
 Ichthammolum
 Imipramini hydrochloridum
 Indometacinum
 Infundibilia
 Infundibile dextrani 40 cum glucoso
 Infundibile dextrani 70 cum glucoso
 Infundibile dextrani 40 cum natrio chlorido
 Infundibile dextrani 70 cum natrio chlorido
 Infundibile fructosi
 Infundibile glucosi
 Infundibile kalii et natrii chloridi
 Infundibile mannitoli
 Infundibile metronidazoli
 Infundibile natrii chloridi
 Infundibile natrii chloridi composita
 Infundibile natrii chloridi composita cum natrio lactato

Infundibile natrii hydrogenocarbonatis
 Infundibile natrii lactatis
 Infundibile sorbitoli
 Infundibile tinidazoli
 Iniectiones
 Iniectiones acidi ascorbici
 Iniectiones amitriptylini hydrochloridi
 Iniectiones calcii chloridi
 Iniectiones coffeini et natrii benzoatis
 Iniectiones deslanosidi
 Iniectiones digoxini
 Iniectiones dinatrii hydrogenophosphatis [³²P]
 Iniectiones dopamini hydrochloridi
 Iniectiones doxepini hydrochloridi
 Iniectiones etamsylati
 Iniectiones furosemidi
 Iniectiones glucosi
 Iniectiones glyceryli trinitratis
 Iniectiones heparini natrici
 Iniectiones hydroxyprogesteroni caproatis
 Iniectiones insulini
 Iniectiones lidocaini hydrochloridi
 Iniectiones magnesi sulfatis
 Iniectiones methylergometrini hydrogenomaleatis
 Iniectiones natrii chloridi
 Iniectiones natrii chromatis [⁵¹Cr]
 Iniectiones natrii iodidi [¹²⁵I]
 Iniectiones natrii iodidi [¹³¹I]
 Iniectiones natrii iodohippurati [¹³¹I]
 Iniectiones natrii pertechnetatis [^{99m}Tc]
 Iniectiones natrii rosei bengalensis [¹³¹I]
 Iniectiones oxytocini
 Iniectiones papaverini hydrochloridi
 Iniectiones pentoxifyllini
 Iniectiones phenobarbitali
 Iniectiones phytomenadioni
 Iniectiones piracetami
 Iniectiones procaini hydrochloridi (10 mg/ml aut 40 mg/ml)

Iniectiones procaini hydrochloridi (80 mg/ml)
 Iniectiones L-seleno [⁷⁵Se] methionini
 Iodum
 Ipecacuanhae radix
 Isoniazidum
 Isoprenalini hydrochloridum
 Isosorbidi dinitras dilutum

Juniperi fructus

Kalii bromidum
 Kalii carbonas
 Kalii chloridum
 Kalii et natrii tartras
 Kalii guaiacolsulfonas
 Kalii hydrogenotartras
 Kalii iodidum
 Kalii permanganas
 Kanamycin sulfas

Lanatosidum C
 Lavandulae aetheroleum
 Levomepromazini hydrogenomaleas
 Lidocaini hydrochloridum
 Lini semen
 Liquiritiae radix
 Lithii carbonas
 Lynestrenolum

Macrogola
 Magnesii glutamolactas
 Magnesii oxydum
 Magnesii peroxydum
 Magnesii stearas
 Magnesii subcarbonas
 Magnesii sulfas
 Mannitolum
 Maprotilini hydrochloridum
 Maydis stigma
 Meclofenoxati hydrochloridum
 Medroxyprogesteroni acetat
 Menthae aetheroleum
 Menthae folium
 Mentholum
 Mepacrin hydrochloridum

Meprobamatum
 Metamizolum natricum
 Metformini hydrochloridum
 Methadoni hydrochloridum
 Methenaminum
 Methioninum
 Methotrexatum
 Methylcellulosum
 Methylergometrini hydrogenomaleas
 Methylis parahydroxybenzoas
 Methylis salicylas
 Methyltestosteronum
 Methylthionini chloridum
 Metoclopramidi hydrochloridum
 Metronidazolium
 Millefolii flos
 Morphini hydrochloridum
 Mucilago carboxymethylcellulosi natrici 2%
 Mucilago gummi arabici 30%
 Mucilago methylcellulosi 2%
 Mucilago tragacanthae 2,5%

Naphazolini hydrochloridum
 Natrii aminosalicylas
 Natrii benzoas
 Natrii bromidum
 Natrii cetylstearylsulfas
 Natrii chloridum
 Natrii citras
 Natrii cyclamas
 Natrii fluoridum
 Natrii glycerophosphas
 Natrii hydrogenocarbonas
 Natrii iodidum
 Natrii laurylsulfas
 Natrii nitris
 Natrii salilylas
 Natrii sulfas
 Natrii tetraboras
 Natrii thiosulfas
 Neomycin sulfas
 Neostigmini bromidum
 Niaouli aetheroleum
 Nicotinamidum
 Nifedipinum
 Nitrazepamum

Nitrofurantoinum
 Norepinephrini hydrogenotartras
 Nortriptylini hydrochloridum
 Noscapini hydrochloridum
 Nystatinum
 Oculoguttae
 Oculoguttae atropini sulfatis 1%
 Oculoguttae pilocarpini nitratis 2%
 Oculoguttae resorcinoli 1%
 Opium
 Opium pulveratum
 Otoguttae
 Oxacillinum natricum
 Oxygenium
 Oxytetracyclini hydrochloridum
 Pancreatinum
 Papaverini hydrochloridum
 Paracetamolum
 Paraffinum liquidum
 Pentaerithrityli tetranitras dilutum
 Pentifyllinum
 Pentoxifyllinum
 Pepsinum
 Pethidini hydrochloridum
 Phenacetinum
 Phenazonum
 Pheniraminii aminosalicylas
 Phenobarbitalum
 Phenobarbitalum natricum
 Phenoxyethylpenicillinum
 Phenylbutazonum
 Phenylhydrargyri boras
 Phenyloinum
 Physostigmini salicylas
 Phytomenadionum
 Pilocarpini hydrochloridum
 Pilocarpini nitras
 Pini montanae aetheroleum
 Piperazini adipas
 Piperazinum hexahydricum
 Piracetamum
 Piroxicamum
 Pix cadi
 Podophylli resina
 Polymyxini B sulfas
 Polysorbatum 80
 Polyvidonum
 Prednisoloni acetas
 Prednisolonum
 Prednisoni acetas
 Prednisonum
 Prenylamini lactas
 Primidonum
 Primulae rhizoma cum radicibus
 Procaini hydrochloridum
 Prochlorperazini hydrogenomaleas
 Progesteronum
 Promethazini hydrogenomaleas
 Propantelinii bromidum
 Propranololi hydrochloridum
 Propylenglycolum
 Propylis parahydroxybenzoas
 Pulveres
 Pulvis alcalinum
 Pulvis effervescens laxans
 Pulvis Opii et Ipecacuanhae
 Pyrazinamidum
 Pyridoxini hydrochloridum
 Pyritinoli dihydrochloridum
 Ratanhiae radix
 Reserpinum
 Resorcinolum
 Retinoli acetatis solutio oleosa
 Rhinoguttae
 Rhinoguttae naphazolini hydrochloridi 0,1%
 Riboflavinum
 Ricini oleum
 Rifampicinum
 Rutosidum
 Saccharinum
 Saccharum
 Saccharum lactis
 Salicylamidum
 Scopolamini hydrobromidum
 Sinapis nigrae semen
 Sirupi
 Sirupus balsami tolutani
 Sirupus Belladonnae
 Sirupus codeini 0,2%
 Sirupus simplex
 Solutiones

Solutio aluminii acético-tartarici
 Solutio ammonii acetatis 15%
 Solutio bromhexini hydrochloridi 0,2%
 Solutio calcii chloridi 50%
 Solutio camphorae spirituosa 10%
 Solutio digitoxini 0,1%
 Solutio digoxini 0,05%
 Solutio effervescens
 Solutio epinephrini 0,1%
 Solutio formaldehydi
 Solutio glyceryli trinitratis spirituosa 1%
 Solutio hydrogenii peroxydi concentrata
 Solutio iodi spirituosa
 Solutio magnesi citratis
 Solutio methylethylergometrini hydrogenomaleatis 0,025%
 Solutio natrii iodidi [¹³¹I]
 Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%
 Solutiones extractivae aquosae
 Sorbitolum
 Sparteini sulfas
 Stearinum
 Streptomycini sulfas
 Strontii bromidum
 Sulfamethoxazolium
 Sulfametyoxydiazinum
 Sulfur praecipitatum
 Suppositoria
 Suppositoria glyceroli
 Suppositoria metronidazoli
 Suspensiones
 Talcum
 Tamoxifeni citras
 Tela hydrophyla
 Terpini hydras
 Testosteroni phenylpropionas
 Testosteroni propionas
 Tetracyclini hydrochloridum
 Tetracyclinum
 Theobrominum
 Theobrominum natricum et natrii salicylas
 Theophyllinum
 Thiamini hydrochloridum
 Thymi herba
 Thymolum
 Tiliae flos
 Tincturae
 Tinctura Aconiti
 Tinctura anticholerina
 Tinctura Aurantii pericarpium
 Tinctura balsami tolutani
 Tinctura Belladonnae
 Tinctura Eucalypti
 Tinctura Gentianae
 Tinctura Menthae
 Tinctura Opii
 Tinctura Ratanhiae
 Tinctura Valerianae
 Tinidazolium
 α-Tocopheroli acetas
 Tolazolini hydrochloridum
 Tolbutamidum
 Tragacantha
 Triamcinoloni acetonidum
 Trifluoperazini dihydrochloridum
 Trihexyphenidyli hydrochloridum
 Trimethoprimum
 Trypsinum
 Unguenta
 Unguentum ophthalmica
 Unguentum clotrimazoli 1%
 Unguentum emulsificans
 Unguentum glyceroli
 Unguentum hydrocortisoni acetatis 1%
 Unguentum macrogoli
 Unguentum ophthalmicum pilocarpini hydrochloridi 2%
 Unguentum phenylbutazoni 4%
 Unguentum simplex
 Unguentum zinci oxydi 10%
 Urea
 Urethanum
 Valerianae rhizoma cum radicibus
 Vaselineum album
 Vincaminum
 Xantinoli nicotinas
 Zincii chloridum
 Zincii oxydum
 Zincii sulfas

ABSINTHII HERBA

Pelin

Partea aeriană terminală, înflorită, împreună cu frunzele tulpinale, cu sau fără frunzele bazilare, ale plantei *Artemisia absinthium* L. (*Asteraceae*), uscate după recoltare. Conțin cel puțin 0,3% V/m ulei volatil.

Descriere. Caractere macroscopice. Tulpini ramificate, groase de cel mult 3 mm, fin striate, pubescente, cenușiu-argintii, cu frunze alterne de diferite forme. Frunzele bazilare sînt lung pețiolate, tripinat-sectate, cu segmente lanceolate. Frunzele tulpinale sînt sesile, simplificîndu-se treptat către vîrf; frunzele inferioare sînt bipinat-sectate, cele mijlocii sînt penat-sectate, cele superioare sînt trilobate; ultimele, din regiunea inflorescenței, sînt simple, lanceolate. Frunzele sînt catifelate, verde-cenușii pe partea superioară și cenușiu-argintii pe partea inferioară, datorită numeroșilor peri tectori.

Inflorescența este un racem ramificat de capitule globuloase aplecate, cu diametrul de 2 — 4 mm, protejate la exterior de 1 — 2 bracteole îngust lanceolate și tomentoase. Receptaculul este convex, pubescent și poartă la exterior rare flori femele, galbene, tubuloase, cu marginea întregă sau bidințată; florile centrale sînt hermafrodite, galbene, cu corola regulată, campanulată, divizată la partea superioară în cinci lobi.

Miros aromat caracteristic, gust foarte amar (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a tulpinii prezintă o epidermă cu peri tectori în formă de T și peri glandulari cu picior scurt și o glandă pluricelulară cu celule dispuse biseriat. La nivelul endodermului pot fi prezente mici canale secretoare care conțin o oleorășină brună. Cilindrul central conține 5 — 15 fascicule libero-lemnoase, înconjurate la exterior de fibre periciclifice. Măduva poate conține canale secretoare.

Secțiunea transversală a frunzei prezintă cele două epiderme cu peri tectori în formă de T, cu un picior scurt format din 2 — 4 celule, la capătul cărora se află o celulă orizontală alungită, cu capetele ascuțite, cu pereții subțiri și peri glandulari cu picior scurt și o glandă pluricelulară cu celule dispuse biseriat. Epiderma inferioară prezintă mai mulți peri glandulari și stomate, față de epiderma superioară. La nivelul endodermului pot fi prezente mici canale secretoare cu un conținut brun.

Receptaculul prezintă peri tectori lungi, în formă de panglică, iar corola conține ursine de oxalat de calciu.

Pulberea, de culoare cenușiu-verzuie, prezintă numeroase fragmente de parenchim clorofilian, însoțite de celule epidermice sinuoase, cu peri tectori și glandulari. Se mai observă fragmente de epidermă din bractee și din celelalte părți florale, peri tectori pluricelulari de pe receptacul, în formă de panglică, grăunciori sferici de polen cu diametrul de 15 – 30 μm, prevăzuți cu trei pori germinativi, rare fibre cu pereți îngroșați, vase lemnoase de diferite mărimi, țesuturi cu mici ursine de oxalat de calciu, provenite din corolă (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. La 0,1 g pulbere de pelin se adaugă 2,5 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă-soluție (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min; apare o colorație albastră sau verde.

Părți din aceeași plantă. Frunze brunificate sau îngălbenite, cel mult 2,0%; tulpini mai groase de 3 mm, cel mult 2,0%; tulpini fără frunze și flori, cel mult 1,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g pelin se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 15,0%.

1 g pelin se calcinează până la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

Indice de amăreală. Cel puțin 10 000 (IX.D.6).

Soluția 1 (1 : 5 000). La 1,0 g pulbere de pelin (IV) se adaugă 1 000 ml apă potabilă și se fierbe timp de 30 min, agitând din când în când. După răcire se completează cu apă potabilă la 1 000 ml, într-un balon cotat și se filtrează; se îndepărtează primii 20 ml filtrat. 20,0 ml filtrat se diluează cu apă potabilă la 100 ml, într-un balon cotat.

Soluția 2 (1 : 10 000). Se diluează 50,0 ml soluție 1 cu apă potabilă la 100 ml, într-un balon cotat. Dacă gustul amar al soluției 2 este perceput de verificator, din această soluție se efectuează diluțiile prevăzute. Dacă gustul amar al soluției 2 este perceput de verificator, dar dacă la nici una din diluțiile efectuate în continuare verificatorul nu percepe gustul amar, C = 10 000.

Dacă verificatorul nu percepe gustul amar al soluției 2, diluțiile prevăzute se efectuează din soluția 1.

Dacă gustul amar al soluției 1 este perceput de verificator, dar dacă la nici una din diluțiile efectuate în continuare acesta nu percepe gustul amar, C = 5 000.

Dacă gustul amar al soluției 1 nu este perceput de verificator, pentru determinarea indicelui de amăreală se ia în lucru o soluție mai concentrată (de ex. 1 : 2 500). Dacă la determinarea indicelui de amăreală pe diluțiile efectuate din soluția 2 verificatorul percepe gustul amar de la prima diluție (eprubeta nr. 1), determinarea se efectuează pornind de la o soluție mai diluată (de ex. 1 : 20 000).

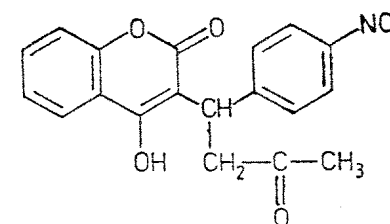
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale” (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Tonic amar.

ACENOCOUMAROLUM

Acenocumarol



$C_{19}H_{15}NO_6$

M_r 353,3

Sinonim: nicumalon

Acenocumarolul este 4-hidroxi-3-[1-(4-nitrofenil)-3-oxobutil]-2H-1-benzopiran-2-onă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_{19}H_{15}NO_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Solubil în acetone, foarte puțin solubil în alcool și clorform, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 1,0 g acenocumarol se dizolvă în 5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se adaugă 6 ml acid nitric 100 g/l (R), se completează cu apă la 25 ml și se filtrează; soluția filtrată se completează la 25 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

– Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acenocumarol (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

– Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în dioxan (R) prezintă trei maxime: la 271 nm, la 283 nm și la 306 nm (IX.C.24.1).

– 50 mg acenocumarol se dizolvă în 2 ml acetone (R) și se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l; apare o colorație galben-aurie.

– 10 mg acenocumarol se agită cu 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, 2 ml iod 0,05 mol/l și se încălzește; se formează iodoform, cu miros caracteristic.

Punct de topire: 192 — 196 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,10 g acenocoumarol se dizolvă în 4 ml acetonă (R) și se completează cu același solvent la 5 ml. Soluția trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,35 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,025%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄(R).

Developant: cloroform (R)-ciclohexan (R)-acid acetic (R) (50 : 50 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : acenocoumarol 2,0% m/V în acetonă (R);

Soluția b : acenocoumarol 0,0020% m/V în acetonă (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a : 20 μl soluție a (400 μg acenocoumarol);

b : 20 μl soluție b (0,4 μg acenocoumarol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare acenocoumarolului, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g acenocoumarol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acenocoumarol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g acenocoumarol se dizolvă, prin agitare, în 50 ml dioxan (R) (la nevoie se încălzește), se lasă în repaus timp de 1 h și apoi se completează cu dioxan (R) la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu dioxan (R) la 100 ml, într-un balon cotat, se determină absor-

banța soluției la 271 nm, la 283 nm și la 306 nm și se stabilește concentrația pentru fiecare lungime de undă.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 271 nm = 572;

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 283 nm = 642;

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 306 nm = 481.

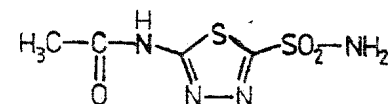
Fiecare concentrație determinată la fiecare lungime de undă trebuie să se încadreze între 98,0% și 101,0%.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Anticoagulant.

ACETAZOLAMIDUM

Acetazolamidă



$C_4H_6N_4O_3S_2$

M_r 222,2

Acetazolamida este N-[5-sulfamoil-(1,3,4-tiadiazol-2-il)]-acetamidă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_4H_6N_4O_3S_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, albă sau alb-gălbuie, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în acetonă, greu solubilă în alcool, foarte greu solubilă în apă, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g acetazolamidă se agită cu 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acetazolamidă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă un maxim la 265 nm (IX.C.24.1).

— La 0,5 g acetazolamidă se adaugă 5 ml apă, 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, 0,2 g zinc pulbere (R) și 1 ml acid clorhidric (R); se degajează un miros de sulfură de hidrogen.

— La 25 mg acetazolamidă se adaugă 5 ml apă, 0,15 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și 0,2 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); apare o colorație albastru-verzuie, care nu se schimbă prin încălzire la fierbere.

Punct de topire: 247 — 258 °C (cu dsecompunere) (IX.C.10).

Aciditate-alkalinitate. La 25 ml soluție A se adaugă albastru de bromfenol-soluție (I); soluția poate să se coloreze în albastru-violet. Se adaugă 0,8 ml acid clorhidric 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în galben.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,04%.

10 ml soluție A se compară cu 8 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,08 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe reducătoare. 0,1 g acetazolamidă se dizolvă, prin încălzire, în 10 ml apă, se adaugă 1 ml amoniac 100 g/l (R) și 5 ml nitrat de argint 0,1 mol/l. Se încălzește pe baia de apă timp de 30 min; precipitatul format trebuie să rămână alb.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g acetazolamidă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acetazolamidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g acetazolamidă se dizolvă în 30 ml dimetilformamidă (R) în prealabil neutralizată la azoviolet în benzen (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

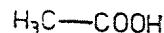
1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01111 g C₄H₆N₄O₃S₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Inhibitor al anhidrazei carbonice; folosit pentru tratamentul glaucomului.

ACIDUM ACETICUM

Acid acetic



C₂H₄O₂

M_r 60,05

Acidul acetic conține cel puțin 96,0% și cel mult 100,5% C₂H₄O₂.

Descriere. Lichid limpede, incolor, cu miros puternic înțepător, caracteristic (IX.B).

La temperatura de 9,5 — 16,7 °C se prinde într-o masă cristalină.

Solubilitate. Miscibil cu alcool, apă, eter, glicerol și sulfură de carbon (IX.C.1).

Soluția A. 10 ml acid acetic se diluează cu apă la 50 ml.

Identificare

— La 0,5 ml acid acetic se adaugă 1 ml alcool (R), 1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește; se formează acetat de etil, cu miros caracteristic.

— 2 ml soluție A se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-brună, care dispare la adăugarea de acid clorhidric (R).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,050 - 1,060$ (IX.C.3).

Punct de fierbere: 110 — 118 °C (IX.C.7).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. 2 ml acid acetic se diluează cu 3 ml apă; soluția nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,002%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe reducătoare. 5 ml acid acetic se diluează cu 20 ml apă și se adaugă 1 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l; apare o colorație roz-violetă care trebuie să persiste cel puțin 10 min.

Reziduu prin evaporare. Cel mult 0,01%.

10 g acid acetic se evaporă pe baia de apă într-o capsulă de sticlă, în prealabil cîntărită; reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Dozare. 1,5 g acid acetic se diluează cu apă la 250 ml, într-un balon cokat. La 25 ml din această soluție se adaugă fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,006005 g C₂H₄O₂.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Observație. Cînd se prescrie „acid acetic“ fără altă specificație se folosește „acid acetic diluat“.

ACIDUM ACETICUM DILUTUM**Acid acetic diluat**

Acidul acetic diluat conține cel puțin 28,0% și cel mult 32,0% $C_2H_4O_2$.

Descriere. Lichid limpede, incolor, cu miros înțepător, caracteristic, cu reacție acidă (IX.B).

Identificare

— La 1 ml acid acetic diluat se adaugă 1 ml alcool (*R*), 2 ml acid sulfuric (*R*) și se încălzește; se formează acetat de etil, cu miros caracteristic.

— 1 ml acid acetic diluat se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*) și se adaugă 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*); apare o colorație roșu-brună, care dispare la adăugarea de acid clorhidric (*R*).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,037-1,042$ (IX.C.3).

Arsen. 6 ml acid acetic diluat nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (*R*) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,0006%.

3 ml acid acetic diluat completat cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. 3 ml acid acetic diluat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,00015%.

7 ml acid acetic diluat completat cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfaji. Cel mult 0,003%.

3 ml acid acetic diluat completat cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe reducătoare. 15 ml acid acetic diluat se completează cu apă la 20 ml și se adaugă 1 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l; apare o colorație roz-violetă care trebuie să persiste cel puțin 10 min.

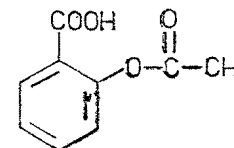
Reziduu prin evaporare. Cel mult 0,01%.

15 g acid acetic diluat se evaporă pe baia de apă într-o capsulă de sticlă, în prealabil cântărită; reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Dozare. 2 g acid acetic diluat se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. La 25 ml din această soluție se adaugă fenoltaleină-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,006005 g $C_2H_4O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise.

ACIDUM ACETYLSALICYLICUM**Acid acetilsalicilic** $C_9H_8O_4$

M, 180,2

Sinonim: aspirină

Acidul acetilsalicilic este acid 2-acetoxibenzoic. Conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% $C_9H_8O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale aciculare, incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros sau cu miros slab de acid acetic și cu gust acru (IX.B).

În aer umed hidrolizează parțial.

Solubilitate. Solubil în 5 ml alcool, 20 ml cloroform, 20 ml eter și 300 ml apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini și în amoniac.

Soluția A. 1,5 g acid acetilsalicilic se agită cu 30 ml apă timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 30 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— 0,5 g acid acetilsalicilic se dizolvă în 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*), se încălzește la fierbere timp de 3 min și după răcire se acidulează cu acid sulfuric 200 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cristalin și se percepe miros de acid acetic.

— Precipitatul obținut, separat și spălat, se dizolvă prin încălzire la aproximativ 50 °C în 2 ml apă și se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*); apare o colorație albastru-violetă.

Punct de topire: 134 — 138 °C (cu descompunere; baia încălzită în prealabil la 125 °C) (IX.C.10).

Aspectul soluției. 1,0 g acid acetilsalicilic se dizolvă în 10 ml alcool (*R*); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. Cel mult 0,0002%.

2,5 g acid acetilsalicilic se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedeu II” (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acid salicilic. Cel mult 0,1%.

0,10 g acid acetilsalicilic se dizolvă în 2 ml alcool (*R*) și se diluează cu apă la 50 ml, într-un cilindru gradat.

În paralel, se prepară, într-un cilindru gradat, o soluție-etalon din 2 ml alcool (*R*), 1 ml acid salicilic-soluție (*R*) și apă la 50 ml. În fiecare cilindru se adaugă 1 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 2 g/l (*I*) și 1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l. După 30 s colorația soluției-probă nu trebuie să fie mai intensă decât colorația soluției-etalon.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,50 g acid acetilsalicilic se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (*R*); soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cupru-E.c., 0,20 ml cobalt-E.c., 0,30 ml fer-E.c., și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,2 g acid acetilsalicilic se usucă în exsicator, pe silicagel anhidru (*R*) timp de 5 h (IX.C.15).

Reziduu de calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid acetilsalicilic se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g acid acetilsalicilic se dizolvă în 10 ml alcool (*R*) în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (*I*), se răcește la 8 – 10 °C și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

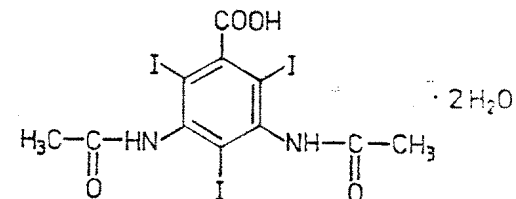
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01802 g C₉H₈O₄.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic; antipiretic; antiinflamator; antiagregant plachetar.

ACIDUM AMIDOTRIZOICUM

Acid amidotrizoic



C₁₁H₉I₃N₂O₄ · 2H₂O

M, 649,9

Acidul amidotrizoic este acid 3,5-bis-(acetilamino)-2,4,6-triiodobenzoic cu două molecule de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₁₁H₉I₃N₂O₄ și cel puțin 60,8% și cel mult 63,3% iod raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în dimetilformamidă, foarte greu solubil în apă, cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 2,5 g acid amidotrizoic se agită cu 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită, timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml, prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

– Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acid amidotrizoic (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

– Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în metanol (*R*) prezintă un maxim la 238 nm (IX.C.24.1).

– 10 mg acid amidotrizoic se încălzesc într-un creuzet, la flacără; se degajează vapori de iod.

– La 20 mg acid amidotrizoic se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 10 min. După răcire se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*) și se răcește din nou, pe gheață, timp de 5 min. Se adaugă 0,3 g acid sulfamic (*R*) și se agită pînă la încetarea efervescentei; la adăugarea de 2 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilen-diamină (*R*) 4 g/l apare o colorație roșiatică.

Aspectul soluției. 1,0 g acid amidotrizoic se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu (*R*) 200 g/l; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Ioduri. La 20 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 5 ml cloroform (R), 0,25 ml clorură de fier (III) 30 g/l (R) și se agită. În stratul cloroformic se admite cel mult o slabă colorație roz.

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfați. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Amine aromatice primare. 0,2 g acid amidotrizoic se agită cu 5 ml apă, 1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, 4 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 10 ml acid clorhidric 1 mol/l, într-un balon cotat de 50 ml. Se lasă în repaus timp de 2 min, se adaugă 5 ml sulfamat de amoniu (R) 120 g/l, se agită și se lasă din nou în repaus timp de 1 min. Se adaugă 0,4 ml 1-naftol (R) 100 g/l în alcool (R), 15 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se diluează cu apă la 50 ml. Absorbanța soluției determinată la 485 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții și din aceeași reactivi ca soluția-probă trebuie să fie de cel mult 0,15 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 6,5%.

0,5 g acid amidotrizoic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acid amidotrizoic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 2 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține acid amidotrizoic 250 mg/ml în hidroxid de sodiu (R) 75 g/l în apă pentru preparate injectabile (pH-ul final 7,0 – 9,0).

Dozare. Acid amidotrizoic. 0,6 g acid amidotrizoic se agită cu 20 ml dimetilformamidă (R) pînă la dizolvare, într-un flacon cu dop rotat. Se adaugă 20 ml apă, se agită și se răcește. După răcire se adaugă 0,2 ml albastru de timol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

În paralel se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,06139 g $C_{11}H_9I_3N_2O_4$.

Iod. 0,3 g acid amidotrizoic se dizolvă într-un amestec format din 15 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 15 ml apă. Se adaugă 0,5 g zinc pulbere (R), se fierbe la reflux timp de 1 h și se răcește. Se spală refrigerentul cu apă și amestecul se filtrează cantitativ. Se adaugă 5 ml acid acetic anhidru (R), 1 ml eozină-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorație roșu-violetă.

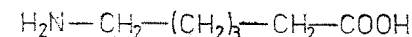
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,01269 g iod.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Substanță de contrast radiologic.

ACIDUM AMINOCAPROICUM

Acid aminocaproic



$C_6H_{13}NO_2$

M_r 131,2

Acidul aminocaproic este acid 6-aminohexanoic. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_6H_{13}NO_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, foarte greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A: 2,0 g acid aminocaproic se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

— Spectrul de absorbție în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acid aminocaproic (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,2 ml ninhidrină-soluție (R) și se încălzește; apare o colorație violetă.

Punct de topire: 202 – 205 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția 40% m/V trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,20 ml cupru-E.c., 0,50 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,5 – 7,5 (0,5% m/V) (IX.C.22).

Amoniu. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion amoniu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,02%.

3 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. 1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfai. Cel mult 0,025%.

8 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: 1-butanol (R)-acid acetic (R)-apă (20:10:10).

Soluție de aplicat: 1 ml soluție A se completează cu alcool (R) la 10 ml.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (50 μg acid aminocaproic).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm, apoi se expune la vapori de iod și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, atît la examinarea în lumina ultravioletă, cît și la examinarea la lumina zilei, în afara petei corespunzătoare acidului aminocaproic nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g acid aminocaproic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid aminocaproic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17)

Impurități pirogenice (IX.F.10). Se administrează intravenos 5 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține acid aminocaproic 200 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Dozare. 0,25 g acid aminocaproic se dizolvă în 25 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 20 ml dioxan (R), cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

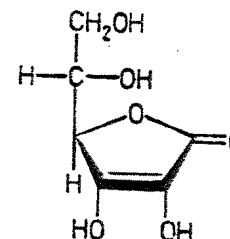
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01312 g C₆H₁₃NO₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antifibrinolic.

ACIDUM ASCORBICUM

Acid ascorbic



C₆H₈O₆

M_r 176,1

Sinonim: vitamina C

Acidul ascorbic este (5R)-5-[(S)-1, 2-dihidroxietyl]-3, 4-dihidroxi-2(5H)-furanonă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% C₆H₈O₆.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în alcool și metanol, practic insolubil în benzen, cloroform, eter, eter de petrol și uleiuri grase (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g acid ascorbic se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid nitric 100 g/l (R) și 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat cenușiu.

— La 0,5 ml soluție A se adaugă 1,5 ml apă, 0,2 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție (R) și 0,15 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație galben-verzuie, care după adăugarea de 0,3 ml acid acetic 300 g/l (R) devine albastru-verzuie.

Punct de topire: 188 — 192 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ pînă la $+23^\circ$ (soluția A) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 2,0 — 3,0 (soluția A) (IX.C.22).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfai. Cel mult 0,04%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid ascorbic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g acid ascorbic se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 2 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu iodat de potasiu 0,0167 mol/l pînă la colorație albastru persistent.

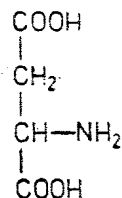
1 ml iodat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,008806 g $C_6H_5O_6$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Prevenirea și tratamentul hipovitaminozei C.

ACIDUM ASPARTICUM

Acid aspartic



$C_4H_7NO_4$

M_r 133,1

Acidul aspartic este acid 2-aminobutandioic. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_4H_7NO_4$ și cel puțin 10,35% și cel mult 10,85% nitrogen raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale albe sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru (IX.B).

Solubilitate. Greu solubil în apă, practic insolubil în alcool și eter (IX.C.1).

Soluția A. La 2,5 g acid aspartic se adaugă 50 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 2 min, se răcește, se filtrează și se completează la 50 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic“ trebuie să apară o pată de culoare violetă, cu R_f de aproximativ 0,50.

— 5 mg acid aspartic se amestecă cu 5 mg rezorcinol (R), se adaugă 0,2 ml acid sulfuric (R) și se încălzește pînă la apariția unei colorații brun-verzui. După răcire se adaugă 5 ml apă și se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R); apare o colorație roșu-vișinie, cu fluorescență verde.

Aspectul soluției. Soluția 10% m/V în acid clorhidric (R) 2 mol/l trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Amoniu. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion amoniu) (IX.C.13).

Arsen. 1,00 g acid aspartic nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,01%.

1,00 g acid aspartic se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția se răcește, se filtrează, se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: 1-butanol (R)-acid acetic (R)-apă (40:30:20).

Soluție de aplicat: acid aspartic 0,10% m/V într-un amestec format din 9 volume apă și 1 volum 1-propanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 5 μl din soluția de mai sus (5 μg acid aspartic).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se ține în etuvă la 105 °C timp de 10 min, se răcește și se pulverizează uniform cu ninhidrină (R) 10 g/l în metanol (R). Se ține în etuvă la 60 °C timp de 30 min și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare acidului aspartic, de culoare violetă, cu R_f de aproximativ 0,50 nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g acid aspartic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid aspartic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Acid aspartic. 0,2 g acid aspartic se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 150 ml apă. După răcire se adaugă 0,2 ml albastru de

bromtimol-soluție (I), 1 ml roșu de fenol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație violetă.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01331 g $C_6H_5NO_4$.

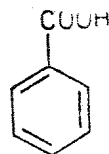
Nitrogen. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice” (IX.C.20), luând în lucru 0,4 g acid aspartic.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Hepatoprotector.

ACIDUM BENZOICUM

Acid benzoic



$C_7H_6O_2$

M_r 122,1

Acidul benzoic este acid benzenocarboxilic. Conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% $C_7H_6O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Lamele lucioase, mătăsoase, albe sau cristale aciculare albe, fără miros sau cu slab miros aromatic, cu gust acrișor și iute (IX.B).

Încălzit cu precauție se topește, apoi sublimază.

Solubilitate. Ușor solubil în alcool, benzen, clorofom și eter, solubil în uleiuri grase prin încălzire la aproximativ 50 °C, foarte puțin solubil în apă (IX.C.1).

Identificare. La 10 ml soluție saturată de acid benzoic în apă se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); se formează un precipitat galben-deschis. Se adaugă 0,1 ml acid nitric 100 g/l (R) și 0,05 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și se încălzește; apare o colorație violetă, trecătoare.

Punct de topire: 121 – 124 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 1,0 g acid benzoic se dizolvă în 10 ml carbonat de sodiu 100 g/l (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală transparență nu trebuie să fie mai intensă decât transparența unei soluții-etalon preparate astfel: 5 mg caolin (R) se triturează într-un mojar cu 2 ml apă, se aduce cantitativ într-un balon cotate de 1 000 ml și se completează cu apă la 1 000 ml. Se agită bine înainte de folosire.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

2,0 g acid benzoic se agită timp de 5 min cu 10 ml apă și se filtrează; soluția filtrată se completează la 10 ml prin spălarea filtrului cu apă. 5 ml filtrat, completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acid cinamie și alte substanțe reducătoare. 1,5 ml acid sulfuric (R) se diluează cu apă la 100 ml și se încălzește la fierbere. Se adaugă permanganat de potasiu 0,02 mol/l, picătură cu picătură, până când colorația roz persistă timp de 30 s. În soluția caldă se dizolvă 1,0 g acid benzoic și se adaugă permanganat de potasiu 0,02 mol/l până când colorația roz persistă timp de 15 s. Trebuie să se folosească cel mult 0,5 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l.

Compuși organici clorurați. Cel mult 0,08% exprimați în ion clorură.

0,1 g acid benzoic se amestecă cu 0,3 g carbonat de sodiu anhidru (R) și 0,25 ml apă, într-un creuzet de porțelan. Amestecul se usucă, prin ușoară încălzire, se acoperă cu 0,3 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se calcinează. După răcire, reziduu se dizolvă, cu precauție, în 12 ml acid nitric 100 g/l (R) și se filtrează. 3 ml filtrat, completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,2 g acid benzoic se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid benzoic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g acid benzoic se dizolvă în 20 ml alcool (R) în prealabil neutralizat la fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01221 g $C_7H_6O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise.

ACIDUM BORICUM

Acid boric

H_3BO_3

M_r 61,83

Acidul boric conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% H_3BO_3 .

Descriere. Lamele cristaline, lucioase, cu aspect sidfos, grase la pipăit, sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab acru (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în glicerol, alcool la fierbere și apă la fierbere, solubil în alcool și apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,3 g acid boric se dizolvă, prin încălzire, în 50 ml apă și după răcire se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare. La 0,1 g acid boric se adaugă 3 ml alcool (*R*), 0,15 ml acid sulfuric (*R*) și se aprinde; marginea flăcării se colorează în verde.

Aspectul soluției. 0,3 g acid boric se dizolvă în 10 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. 2 ml soluție A se completează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 10 ml și se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (*I*); soluția trebuie să se coloreze în galben și nu în portocaliu sau în roz.

Arsen. 0,5 g acid boric nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (*R*) (IX.C.13).

Calciu. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,005%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,0015%.

10 ml soluție A se compară cu 1,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,015 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfai. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe insolubile în alcool. 1 g acid boric se dizolvă, prin încălzire la fierbere, în 10 ml alcool (*R*); soluția trebuie să fie incoloră, limpede sau cel mult transparentă (IX.C.2).

Substanțe organice. Prin încălzire progresivă până la roșu acidul boric nu trebuie să se innegrească.

Dozare. 2 g acid boric se dizolvă în 100 ml amestec format din volume egale de glicerol (*R*) și apă în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l până la colorație roz. Se adaugă 50 ml glicerol (*R*) neutralizat, în prealabil, la fenolftaleină-soluție (*I*) și se continuă titrarea până la reapariția colorației roz.

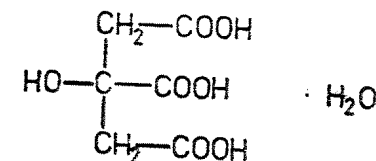
1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,06183 g H_3BO_3 .

Conservare. În recipiente bine închise.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

ACIDUM CITRICUM

Acid citric

 $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ M_r 210,1

Acidul citric este acid 2-hidroxi-1, 2, 3-propantricarboxilic cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$.

Descriere. Cristale incolor, translucide sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru (IX.B).

Eflorescent în aer cald.

Solubilitate. Solubil în 0,7 ml apă, 1 ml glicerol, 2 ml alcool, 50 ml eter (IX.C.1).

Soluția A. 3,0 g acid citric se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 60 ml.

Identificare

— La 0,2 ml soluție A se adaugă 0,05 ml apă de brom (*R*), 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*), 0,05 ml permanganat de potasiu 50 g/l (*R*) și se încălzește ușor până la decolorare. Se adaugă 2 ml acid sulfuric (*R*), 0,1 ml rezorcinol (*R*) 50 g/l în alcool (*R*) sau 0,1 ml 2-naftol-soluție (*R*) și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min; apare o colorație roșie (cu rezorcinol) sau o colorație verde (cu 2-naftol).

— 2 ml soluție A se neutralizează cu amoniac 100 g/l (*R*) și se adaugă 1 ml clorură de calciu 200 g/l (*R*); se obține o soluție limpede. Prin încălzire la fierbere se formează un precipitat alb, insolubil în clorură de amoniu 100 g/l (*R*) (deosebire de acid tartric).

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml vanilină în acid clorhidric (*R*) și se evaporă la siccitate pe baia de apă. Reziduul se umectează cu 0,15 ml acid sulfuric (*R*) și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min; apare o colorație violetă. Reziduul se dizolvă în 3 ml apă; soluția se colorează în verde. Se adaugă 0,15 ml amoniac 100 g/l (*R*); colorația soluției devine roșie (deosebire de acid tartric, acid oxalic).

Arsen. 1,0 g acid citric nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (*R*) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

1,0 g acid citric se dizolvă în apă la 10 ml și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfai. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfai (IX.C.13).

Acid tartric. La 10 ml soluție A se adaugă 10 ml acetat de potasiu 50 g/l în alcool (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Acid oxalic. La 10 ml soluție A se adaugă 2 ml clorură de calciu 200 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 1 h.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,5 g acid citric pulverizat se încălzesc cu 5 ml acid sulfuric (R) în baia de apă, la 80 – 90 °C, la întuneric, timp de 15 min și se răcește imediat; colorația nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cupru-E.c., 0,25 ml cobalt-E.c., 2,10 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid citric se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

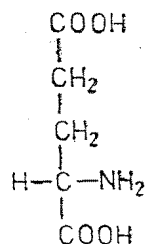
Dozare. 0,15 g acid citric se dizolvă în 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,007005 g $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise.

ACIDUM GLUTAMICUM

Acid glutamic



$C_5H_9NO_4$

M_r 147,1

Acidul glutamic este acid (+)-(S)-1-aminopropan-1, 3-dicarboxilic. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 100,5% $C_5H_9NO_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, cu miros slab, caracteristic, cu gust acru (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în apă, practic insolubil în acetonă, alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g acid glutamic se agită timp de 3 min cu 20 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C; după răcire se filtrează și soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

– 1 mg acid glutamic se amestecă cu 1 mg rezorcinol (R), se adaugă 0,1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește cu precauție până la încetarea reacției și apariția colorației verde-brună. După răcire se adaugă 5 ml apă și se alcalinizează cu amoniac concentrat (R); apare o colorație roșu-violetă și o fluorescență verde, mai vizibilă în soluție diluată.

– 50 mg acid glutamic se dizolvă prin încălzire la aproximativ 50 °C în 2 ml apă, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l, se adaugă 1 ml ninhidrină-soluție (R) și se încălzește; apare o colorație albastru-violetă.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +29,5^\circ$ până la $+34^\circ$ (10% m/V în acid clorhidric 1 mol/l; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Arsen. 1,0 g acid glutamic se dizolvă într-un amestec format din 5 ml acid clorhidric (R) și 5 ml apă. Se adaugă 0,5 ml apă de brom (R) și se încălzește în baia de apă până la decolorare; soluția nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduuul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfai. Cel mult 0,05%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe reducătoare, alți aminoacizi. La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se formeze un precipitat roșu și nici să apară o colorație brună sau violetă.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,2 g acid glutamic se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră. După 1 h, o eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,06 ml cupru-E.c., 0,06 ml fer-E.c., 0,08 ml cobalt-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g acid glutamic se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid glutamic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g acid glutamic se dizolvă în 100 ml apă, prin încălzire la aproximativ 40 °C. După răcire se adaugă 0,2 ml albastru de timol-soluție (I) și 1 ml roșu de fenol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație violetă.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01471 g $C_5H_9NO_4$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Neurotonic.

ACIDUM HYDROCHLORICUM

Acid clorhidric

HCl

M_r 36,46

Acidul clorhidric conține cel puțin 35,0% și cel mult 38,0% HCl.

Descriere. Lichid limpede, incolor, cu miros înțepător, caracteristic (IX.B).

Fumează la aer.

Solubilitate. Miscibil cu alcool și apă, cu obținerea unor soluții cu reacție puternic acidă (IX.C.1).

Soluția A. 5 ml acid clorhidric se diluează cu apă la 50 ml.

Identificare

— O baghetă de sticlă înmuiată în amoniac 100 g/l (R) se apropie de gîtul deschis al unui flacon cu acid clorhidric; apare un fum alb.

— 0,05 ml acid clorhidric se diluează cu 2 ml apă și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— 1 ml acid clorhidric se agită cu 0,2 g clorat de potasiu (R); se degajează vapori de clor care colorează în albastru hîrtia cu iodură de potasiu amidonată (I).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,174 - 1,189$ (IX.C.3).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. 10 ml acid clorhidric nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Fer. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfazi. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfazi (IX.C.13).

Acid sulfuros. 5 ml acid clorhidric se diluează cu 4 ml apă și se amestecă cu o soluție preparată din 50 ml apă, 1 ml amidon-soluție (I) și 0,15 ml iod 0,005 mol/l; colorația albastră trebuie să persiste timp de 30 s.

Clor liber, alte substanțe oxidante. 5 ml acid clorhidric se diluează cu 5 ml apă, se adaugă 1 ml iodură de potasiu-soluție (R), 1 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în roz sau în violet timp de 1 min.

Reziduu prin calcinare. 5 g acid clorhidric se evaporă la siccitate și reziduu se calcinează pînă la masă constantă; nu trebuie să rămînă un reziduu ponderabil (IX.C.17).

Dozare. 3 g acid clorhidric se aduc într-un flacon care conține 50 ml apă, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,03646 g HCl.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Observație. Cînd se prescrie „acid clorhidric”, fără altă specificație, sau „acid clorhidric oficial” se folosește „acid clorhidric diluat”.

ACIDUM HYDROCHLORICUM DILUTUM U.M.F. IASI

Acid clorhidric diluat

Inv.	317/59
ota	III - 79325

Acidul clorhidric diluat conține cel puțin 9,5% și cel mult 10,5% HCl.

Descriere. Lichid limpede, incolor, fără miros (IX.B).

Identificare

— O baghetă de sticlă înmuiată în amoniac 100 g/l (R) se apropie de gîtul deschis al unui flacon cu acid clorhidric diluat; apare un fum alb.

— 0,5 ml acid clorhidric diluat se diluează cu 2 ml apă și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— 5 ml acid clorhidric diluat se agită cu 0,2 g clorat de potasiu (R) și se încălzește cu precauție; se degajează vapori de clor, care colorează în albastru hîrtia cu iodură de potasiu amidonată (I).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,047 - 1,052$ (IX.C.3).

Arsen. La 35 ml acid clorhidric diluat se adaugă 3 ml amoniac concentrat (R) și se evaporă pe baia de apă pînă la aproximativ 5 ml. Soluția rămasă, diluată cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Fer. 3,5 ml acid clorhidric diluat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. 3,5 ml acid clorhidric diluat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfați. 3,5 ml acid clorhidric diluat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Acid sulfuros. 15 ml acid clorhidric diluat se amestecă cu o soluție preparată din 50 ml apă, 1 ml amidon-soluție (I) și 0,15 ml iod 0,005 mol/l; colorația albastră trebuie să persiste timp de 30 s.

Clor liber, alte substanțe oxidante. La 15 ml acid clorhidric diluat se adaugă 1 ml iodură de potasiu-soluție (R), 2 ml clorofom (R) și se agită; stratul clorofomic nu trebuie să se coloreze în roz sau în violet timp de 1 min.

Reziduu prin calcinare. 20 g acid clorhidric diluat se evaporă la sicitate și reziduu se calcinează pînă la masă constantă; nu trebuie să rămînă un reziduu ponderabil (IX.C.17).

Dozare. 10 g acid clorhidric diluat se diluează cu 40 ml apă, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație galbenă.

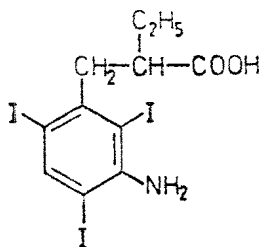
1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,03646 g HCl.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Acidifiant gastric.

ACIDUM IOPANOICUM

Acid iopanoic



$C_{11}H_{12}I_3NO_2$

M_r 570,9

Acidul iopanoic este acid 2-(3-amino-2,4,6-triiodobenzil)butiric. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{11}H_{12}I_3NO_2$ și cel puțin 66,0% și cel mult 67,4% iod raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau slab gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 25 ml acetonă, 40 ml alcool, 50 ml clorofom și 50 ml eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini.

Soluția A. 1,5 g acid iopanoic se agită cu 15 ml apă timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 15 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

– Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acid iopanoic (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

– Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în hidroxid de sodiu 0,01 mol/l prezintă un maxim la 230 nm (IX.C.24.1).

– 0,1 g acid iopanoic se încălzește într-un creuzet; se degajează vapori de culoare violetă.

– La 20 mg acid iopanoic se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se răcește cu gheață. Se adaugă 20 mg nitrit de sodiu (R), se răcește din nou cu gheață timp de 10 min și se adaugă 1 ml 2-naftol-soluție (R); apare o colorație roșie.

Punct de topire: 155 – 157 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,1 g acid iopanoic se dizolvă în 4,5 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 5 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,15 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Halogeni. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Iod liber. 2 ml soluție A se agită cu 2 ml clorofom (R) timp de 1 min; stratul clorofomic nu trebuie să se coloreze în violet.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,0%.

0,5 g acid iopanoic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid iopanoic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Acid iopanoic. 0,5 g acid iopanoic se dizolvă în 50 ml alcool (R) în prealabil neutralizat la fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,05709 g $C_{11}H_{12}I_3NO$.

Iod. 0,3 g acid iopanoic se dizolvă într-un amestec format din 15 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 15 ml apă. Se adaugă 0,5 g zinc pulbere (R), se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 1 h. După răcire se spală refrigerentul cu apă și se filtrează cantitativ. Se adaugă 5 ml acid acetic (R), 1 ml eozină-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorație roz-violetă.

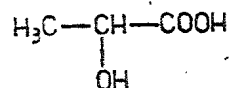
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,01269 g I.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Ațiune farmacologică și întrebuințări. Substanță de contrast radiologic.

ACIDUM LACTICUM

Acid lactic



$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$

M_r 90,08

Acidul lactic este un amestec de acid 2-hidroxiopropionic ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) (acid lactic), acid 2-(2-hidroxiopropioniloxi) propionic ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_6$) (acid lactil-lactic) și apă. Conține cel puțin 85,0% și cel mult 92,0% $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$.

Descriere. Lichid de consistență siropoasă, incolor sau slab gălbui, fără miros sau cu miros slab, caracteristic (IX.B); higroscopic. În soluții apoase are gust acru.

Solubilitate. Miscibil cu apă, alcool și eter, practic insolubil în cloroform (IX.C.1).

Soluția A. 7,0 g acid lactic se diluează cu apă la 70 ml.

Identificare

— La 0,5 ml acid lactic se adaugă 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 1 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R) și se încălzește; se degajează aldehydă acetică, cu miros înțepător.

— La 0,5 ml acid lactic diluat cu 5 ml apă se adaugă 1 ml iod iodurat-soluție (R), 2,5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește; se formează iodoform, cu miros caracteristic.

— 0,5 ml acid lactic se adaugă peste o soluție preparată din 3 ml fenol (R) 30 g/l, 7 ml apă și 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); colorația violetă a soluției devine galbenă.

— **Densitatea relativă** trebuie să fie de aproximativ 1,20 (IX.C.3).

Culoare. Acidul lactic trebuie să fie incolor. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.B).

Calciu. Cel mult 0,03%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,3 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acid butiric. 1 ml acid lactic se diluează cu 4 ml apă și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se perceapă miros de acid butiric.

Acid oxalic, acid citric și acid fosforic. 10 ml soluție A se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R), se adaugă 0,5 ml clorură de calciu 200 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 5 min. Soluția trebuie să fie limpede și înainte și după încălzire.

Acid tartric. La 1 ml acid lactic se adaugă 10 ml alcool (R) și 0,4 ml acetat de potasiu 50 g/l în alcool (R); soluția trebuie să rămînă limpede timp de 15 min.

Metanol și esteri metilici. Cel mult 0,05%.

Într-un balon cu dop rodat se introduc 2,0 g acid lactic și 10 ml apă. Soluția se răcește într-un amestec de gheață cu apă, se adaugă, cu precauție, 30 ml hidroxid de potasiu 300 g/l (R) și se lasă în continuare în baia de gheață timp de 15 min. Balonul se adaptează la un refrigerent și se distilează amestecul. Distilatul se colectează într-un balon cotat de 10 ml care conține 1 ml alcool (R); se distilează aproximativ 8,5 ml, apoi se completează cu apă la 10 ml. 1 ml distilat se aduce într-o eprubetă și se adaugă 5 ml permanganat de potasiu în acid fosforic (R) și se amestecă. După 15 min se adaugă 2 ml acid oxalic în acid sulfuric (R) și se agită cu o baghetă de sticlă pînă cînd soluția devine incoloră. Se adaugă 5 ml fucsină-soluție decolorată (R) (soluție-probă). După 2 h, colorația soluției-probă nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-martor obținute, în paralel, din 1 ml soluție apoasă care conține 100 μg metanol (R) și 0,1 ml alcool (R), la care se adaugă aceiași reactivi, în aceleași condiții cu soluția-probă.

Substanțe insolubile în eter (glicerol, manitol). 1 ml acid lactic se dizolvă în 25 ml eter (R); soluția trebuie să rămînă limpede.

Zahăr. 1 ml acid lactic se diluează cu 9 ml apă, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 300 g/l (*R*), se adaugă 5 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (*R*) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să apară un precipitat roșu-cărămiziu.

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid lactic se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. La 3 g acid lactic se adaugă 50 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se încălzește la fierbere timp de 20 min. Soluția se răcește la aproximativ 40 °C, se adaugă fenoltaleină-soluție (*I*) și se titrează cu acid sulfuric 1 mol/l pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

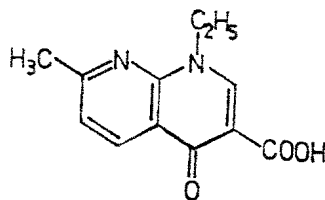
1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,09008 g C₃H₆O₃.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Acidifiant; keratolitic; anti-septic.

ACIDUM NALIDIXICUM

Acid nalidixic



C₁₂H₁₂N₂O₃

M_r 232,2

Acidul nalidixic este acid 1-etil-7-metil-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxilic. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% C₁₂H₁₂N₂O₃ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau gălbuie, fără miros (IX.B).

Suspensia în apă, examinată la microscop, trebuie să prezinte particule de cel mult 20 μm.

Solubilitate. Solubil în cloroform, puțin solubil în benzen și eter, foarte puțin solubil în acetona, practic insolubil în alcool și apă (IX.C.1).

Solubil în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini.

Soluția A. 1,25 g acid nalidixic se dizolvă în 7,5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se completează cu apă la 25 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acid nalidixic (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 0,1 g acid nalidixic se dizolvă în 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l la 200 ml, într-un balon cotat. Spectrul în ultraviolet al soluției astfel obținute prezintă două maxime: la 258 nm și la 334 nm (IX.C.24.1).

— 20 mg acid nalidixic se dizolvă în 2 ml apă și 1 ml acid sulfuric (*R*), se adaugă 20 mg vanilină (*R*) și se încălzește la fierbere, cu precauție, timp de 2 min; culoarea galbenă obținută inițial devine roșu-portocalie. În timpul răcirii soluția se agită și se lasă în repaus timp de 30 min; se formează un precipitat galben-portocaliu.

Punct de topire: 225 — 231 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă (IX.C.2).

Absorbția luminii. Absorbanța soluției A, determinată imediat după preparare, la 420 nm și la 500 nm, folosind ca lichid de compensare apă, trebuie să fie de cel mult 0,50 la 420 nm și de cel mult 0,075 la 500 nm (IX.C.24.1).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimice. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (*R*).

Developant: alcool (*R*)-cloroform (*R*)-amoniac concentrat (*R*) 5 mol/l (70:20:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: acid nalidixic 2,0% m/V în cloroform (*R*);

Soluția b: acid nalidixic 0,010% m/V în cloroform (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (200 μg acid nalidixic);

b: 10 μl soluție b (1 μg acid nalidixic).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare acidului nalidixic, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g acid nalidixic se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid nalidixic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g acid nalidixic se dizolvă în 20 ml dimetilformamidă (R) în prealabil neutralizată la albastru de timol în dimetilformamidă (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație albastră.

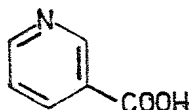
1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02322 g C₁₂H₁₂N₂O₃.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Chimioterapic urinar.

ACIDUM NICOTINICUM

Acid nicotinic



C₆H₅NO₂

M_r 123,1

Sinonim: niacin

Acidul nicotinic este acid 3-piridincarboxilic. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% C₆H₅NO₂ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust slab acru (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă și alcool la fierbere; puțin solubil în apă și alcool, greu solubil în eter, foarte greu solubil în cloroform (IX.C.1).

Solubil în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini.

Soluția A. 1,0 g acid nicotinic se dizolvă prin încălzire în 45 ml apă proaspăt fiartă și răcită; după răcire se filtrează și soluția filtrată se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acid nicotinic (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% m/V prezintă un maxim la 262 nm și un minim la 237 nm (IX.C.24.1).

— La 50 mg acid nicotinic se adaugă 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se încălzește; se percepe un miros caracteristic de piridină.

— 2,5 ml soluție A se neutralizează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la hîrtie de turnesol roșie (I) și se adaugă 3 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); se formează în timp un precipitat albastru.

Punct de topire: 234 — 239 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor soluției 0,002% m/V determinate la 237 nm și la 262 nm trebuie să fie cuprins între 0,35 și 0,39 (IX.C.24.1).

Amoniu, nicotinamidă. 1,0 g acid nicotinic se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Nitrați. La 1 ml soluție A se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei 2 ml difenilamină-soluție (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să apară o colorație albastră.

Sulfati. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Nitropiridilpirazol. La 8 ml soluție A se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,12 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g acid nicotinic se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g acid nicotinic se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g acid nicotinic se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01231 g C₆H₅NO₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Vasodilatator; antipelagros; hipolipemiant.

ACIDUM PHOSPHORICUM**Acid fosforic**

H_3PO_4 M_r 98,00

Acidul fosforic conține cel puțin 85,0% și cel mult 90,0% H_3PO_4 .

Descriere. Lichid limpede, viscos, incolor, fără miros (IX.B); higroscopic, corosiv.

Densitatea relativă este de aproximativ 1,7.

Solubilitate. Miscibil cu alcool și apă, cu obținerea unor soluții cu reacție puternic acidă (IX.C.1).

Soluția A. 20 g acid fosforic se diluează cu apă la 100 ml.

Identificare

— 2 ml soluție A se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se adaugă 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat galben, solubil în amoniac concentrat (R).

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml acid nitric (R), 3 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R) și se încălzește ușor; se formează un precipitat galben, solubil în amoniac 100 g/l (R) și în soluții de hidroxizi alcalini.

Arsen. 2 ml acid fosforic nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,005%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,003%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Magneziu, calciu, aluminiu, fer. 5 ml soluție A se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acid fosforos, acid hipofosforos. La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml nitrat de argint 20 g/l (R) și se ține în baia de apă timp de 5 min; soluția trebuie să rămână incoloră.

Acid nitric, acid nitros. 2 ml acid fosforic se amestecă cu 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și se răcește; peste lichidul răcit se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei, 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Dozare. 1 g acid fosforic se diluează cu 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită; se adaugă 30 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R), 0,2 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,0490 g H_3PO_4 .

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

ACIDUM PHOSPHORICUM DILUTUM**Acid fosforic diluat**

Acidul fosforic diluat conține cel puțin 9,5% și cel mult 10,5% H_3PO_4 .

Descriere. Lichid limpede, incolor, fără miros, cu gust acru (IX.B).

Identificare

— 2 ml acid fosforic diluat se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se adaugă 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat galben, solubil în amoniac 100 g/l (R) și acid nitric (R).

— La 1 ml acid fosforic diluat se adaugă 1 ml acid nitric (R), 3 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R) și se încălzește ușor; se formează un precipitat galben, solubil în amoniac concentrat (R).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,050 - 1,056$ (IX.C.3).

Arsen. 10 ml acid fosforic diluat nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,0004%.

5 ml acid fosforic diluat completat cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,0004%.

7,5 ml acid fosforic diluat completat cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Magneziu, calciu, aluminiu, fer. 5 ml acid fosforic diluat se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml acid fosforic diluat se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,001%.

10 ml acid fosforic diluat se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acid fosforos, acid hipofosforos. La 5 ml acid fosforic diluat se adaugă 0,25 ml nitrat de argint 20 g/l (R) și se ține în baia de apă timp de 5 min; soluția trebuie să rămână incoloră.

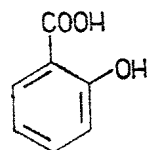
Acid nitric, acid nitros. 10 ml acid fosforic diluat se amestecă cu 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (*R*) și se răcește; peste lichidul răcit se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei, 2 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Dozare. La 10 g acid fosforic diluat se adaugă 30 ml clorură de sodiu-soluție saturată (*R*), 0,2 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,0490 g H_3PO_4 .

ACIDUM SALICYLICUM

Acid salicilic



$C_7H_6O_3$

M_r 138,1

Acidul salicilic este acid 2-hidroxi-benzoic. Conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% $C_7H_6O_3$.

Descriere. Cristale aciculare, incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust caracteristic dulceag, apoi acru (IX.B).

Încălzit cu precauție sublimază, iar prin încălzire bruscă se descompune, prezentînd miros de fenol.

Solubilitate. Solubil în 3 ml alcool, 3 ml eter, 15 ml apă la fierbere, 50 ml cloroform, 100 ml glicerol și 500 ml apă (IX.C.1).

Solubil în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini, în soluții de fosfați alcalini și de săruri alcaline ale acizilor organici.

Soluția A. 1,5 g acid salicilic se dizolvă în 30 ml apă la fierbere, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 30 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— 10 mg acid salicilic se dizolvă în 2 ml apă, prin încălzire la aproximativ 50 °C și se răcește; se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*); apare o colorație albastru-violetă.

— 0,1 g acid salicilic se dizolvă în 1 ml metanol (*R*), se adaugă 3 ml acid sulfuric 200 g/l (*R*) și se încălzește cu precauție; se degajează un miros caracteristic de salicilat de metil.

Punct de topire: 157 — 161 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Fer, oxidifenil, fenol. 1 g acid salicilic se dizolvă în 20 ml carbonat de sodiu 100 g/l (*R*); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2). Soluția se agită într-o pîlnie de separare cu 10 ml eter (*R*). Stratul eteric separat se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (*R*) și se evaporă la sicitate într-o capsulă de porțelan în prealabil cîntărită, la temperatura camerei; reziduu trebuie să fie de cel mult 0,1% și nu trebuie să aibă miros de fenol.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,5 g acid salicilic se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (*R*); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acid salicilic se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g acid salicilic se dizolvă în 15 ml alcool (*R*) în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

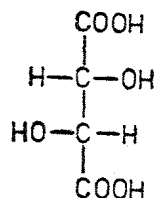
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01381 g $C_7H_6O_3$.

Conservare. Ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Keratolitic.

ACIDUM TARTARICUM

Acid tartric

 $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ M_r 150,1*Sinonim: acid dihidroxisuccinic*

Acidul tartric este acid (2R, 3R)-2, 3-dihidroxibutandioic. Conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 1 ml apă, 4 ml alcool, greu solubil în eter, practic insolubil în benzen și cloroform (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g acid tartric se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— Prin încălzire, acidul tartric se brunifică, apoi se caramelizează și degajează miros de zahăr ars.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și 0,1 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R). Apare o colorație galbenă, trecătoare. După dispariția colorației se adaugă, picătură cu picătură, hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație albastru-intens.

— 0,5 g acid tartric se dizolvă în 3 ml apă și se adaugă 1 ml acetat de potasiu 100 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin, solubil în acizi minerali și în hidroxid de sodiu 100 g/l (R).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +11,9^\circ$ până la $+12,7^\circ$ (20% m/V în apă) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și încoloră (IX.C.2).

Arsen. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Oxalați. La 10 ml soluție A se adaugă 0,2 ml acid sulfuric 200 g/l (R), 0,1 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l, proaspăt preparat și se agită; după 10 min soluția trebuie să rămână colorată în roz.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g acid tartric se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acid tartric se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g acid tartric se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,05 ml fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,007504 g $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$.

Conservare. În recipiente bine închise.

ACONITI TUBER

Tuber de omag

Sinonim: tuber de aconit

Rădăcina tuberificată a plantelor *Aconitum firmum* Reichenb. (incl. *Aconitum callibotryon* Reichenb.) și/sau *Aconitum tauricum* Wulf. (*Ranunculaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 0,5% alcaloizi eterosolubili exprimați în aconitină ($\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$).

Descriere. Caractere macroscopice. Tubere alungite, de formă conică compacte, brun-negricioase la exterior, alb-cenușii în interior, lungi de 4 — 10 cm, groase de 1 — 3 cm, netede sau puțin zbircite, cu numeroase cicatrice de radicele; prezintă la partea superioară un mugure bine pronunțat sau resturi ale tulpinii aeriene. Fractura este netedă, albicioasă.

Fără miros, gust la început dulceag, apoi înțepător, cu senzație de amănare (toxic) (IX.C.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală din regiunea mijlocie a tuberului prezintă un parenchim cortical redus, format din celule alungite tangențial, lămitat spre interior de un endoderm vizibil, în care se găsesc sclerite dreptunghiulare. Caracteristic este cambiul, în formă de stea, în vîrfurile cărui, spre interior, se găsește lemnul dispus în formă de V, iar spre exterior se găsește liberul format din numeroase grupuri mici de vase ciuruite. Zona centrală a secțiunii este ocupată de parenchimul medular dezvoltat. Celulele parenchimatoase ale scoarței și măduvei conțin numeroase granule de amidon.

Pulberea, de culoare cenușiu-brună, prezintă fragmente de parenchim cu celule pline cu granule de amidon, sclerite dreptunghiulare cu pereții punctați, fragmente de vase spiralate și reticulate, granule de amidon simple sau asociate câte două, rareori mai multe (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceleași plante. Tubere seci sau brunificate în interior, cel mult 5,0%; resturi de tulpini mai lungi de 5 mm, cel mult 2,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g tuber de omag se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 6,0%.

1 g tuber de omag se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. La 6 g pulbere de tuber de omag (VI) se adaugă 100 ml eter (R) și 3 ml amoniac 100 g/l (R) într-un balon cu dop rodat și se agită energic timp de 30 min. Se adaugă 3 ml apă și se agită energic timp de 5 min. Soluția eterică se decantează și se filtrează prin vată. 50 ml soluție filtrată (3 g pulbere) se distilează în baia de apă la aproximativ 45 °C, pînă la siccitate. Reziduul se agită de două ori cu câte 5 ml eter (R), care se îndepărtează de fiecare dată prin distilare în baia de apă la aceeași temperatură. Reziduul cald se agită cu 20 ml acid sulfuric 0,01 mol/l timp de 3 min. După răcire se adaugă 0,2 ml roșu de metil-soluție (I) și excesul de acid sulfuric 0,01 mol/l se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml acid sulfuric 0,01 mol/l corespunde la 0,01292 g $C_{34}H_{47}NO_{11}$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Antipiretic.

ADEPS LANAE ANHYDRICUS

Lanolină anhidră

Sinonime: *Cera lanae, Cera lanae ovis*

Lanolina anhidră este materia grasă extrasă și purificată din lina de oaie (*Ovis aries L.-Bovidae*). Este constituită din 95% esteri ai acizilor grași cu alcooli alifatici superiori, alcooli steroidici și triterpenici, precum și din cantități mici de acizi grași și alcooli neesterificați.

Descriere. Masă viscoasă de consistență onctuoasă, filantă, galbenă, cu miros caracteristic (IX.B).

Încorporează 200 — 300% apă sub formă de emulsie A/U. Lanolina anhidră, topită pe baia de apă, trebuie să se prezinte sub forma unui lichid uleios, limpede și fără sediment.

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în alcool absolut la fierbere, benzen și cloroform, ușor solubilă în acetat de etil, acetonă, eter și eter de petrol,

practic insolubilă în apă; miscibilă în stare topită cu uleiuri vegetale și parafină lichidă.

Soluția A. 0,2 g lanolină anhidră se dizolvă în 10 ml cloroform (R).

Soluția B. 20 g lanolină anhidră se încălzesc cu 100 ml apă pînă la fluidificare și se agită energic. După răcire se separă extractul apos.

Identificare

— La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml anhidridă acetică (R) și 0,15 ml acid sulfuric (R); apare o colorație verde-închis.

— Într-o eprubetă cu 5 ml soluție A se adaugă, cu precauție, 5 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide se formează un inel roșu-brun, iar stratul de acid sulfuric prezintă o fluorescență verde.

Indice de aciditate. Cel mult 1 (IX.C.5.1).

Indice de iod: 18 — 32 (IX.C.5.4).

Indice de peroxid. Cel mult 6 (IX.C.5.5).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,4700 - 1,4750$ (IX.C.5.6).

Indice de saponificare: 94 — 106 (IX.C.5.7) (se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 5 h, iar titrarea se efectuează pe proba caldă).

Punct de picurare: 36 — 42 °C (IX.C.8).

Aspectul soluției. Soluția B trebuie să fie limpede.

Colorația soluției 10% m/V în cloroform (R) nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,70 ml iod 0,01 mol/l și apă la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. 2,0 g lanolină anhidră se dizolvă în 10 ml eter (R) și se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămînă incoloră. La adăugarea de cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Soluția B trebuie să fie neutră la hîrtia de turnesol roșie (I).

Cloruri. La 2 ml soluție B se adaugă 0,25 ml nitrat de argint 20 g/l (R); soluția nu trebuie să-și modifice aspectul.

Glicerol. La 5 ml soluție B se adaugă 0,25 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab roz. Se adaugă 5 ml acid boric (R) 10 g/l în prealabil neutralizat cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la fenolftaleină-soluție (I); amestecul trebuie să rămînă colorat în roz.

Parafine. 0,5 g lanolină anhidră se încălzesc la fierbere, la reflux, timp de 30 min, cu 50 ml alcool absolut (R). 10 ml din această soluție trebuie să fie clară.

Săpun. La 10 ml soluție B se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămînă limpede.

Săruri de amoniu. 10 ml soluție B se încălzesc într-o eprubetă cu 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); hîrtia de turnesol roșie (I) umectată cu apă și ținută deasupra eprubetei nu trebuie să se albăstrească.

Substanțe reducătoare. La 10 ml soluție B se adaugă 1 ml acid sulfuric (*R*) 300 g/l și 0,5 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l. Soluția nu trebuie să se decoloreze timp de 10 min.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

1 g lanolină anhidră se amestecă cu 5 g nisip (*R*) și se usucă la 105 °C timp de 1 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

2 g lanolină anhidră se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Observații. Când se prescrie „lanolină“ se folosește „lanolină hidratată“, dacă substanțele active asociate nu sînt instabile în mediu apos.

Este admisă adăugarea de antioxidanți; aceștia trebuie menționați pe eticheta recipientului.

ADEPS LANAE HYDROSUS

Lanolină hidratată

Lanolina hidratată este un amestec de 75% lanolină anhidră și 25% apă, obținut prin topirea lanolinei anhidre pe baia de apă și adăugarea treptată și sub agitare continuă a apei.

Descriere. Masă viscoasă, de consistență moale, onctuoasă, filantă, de culoare alb-gălbuie, cu miros slab caracteristic (IX.B).

Identificare

Prin topire pe baia de apă, lanolina hidratată separă două straturi: stratul superior lipidic și stratul inferior apos.

— La 0,1 g din stratul superior se adaugă 5 ml cloroform (*R*), 1 ml anhidridă acetică (*R*), 0,15 ml acid sulfuric (*R*) și se agită; apare o colorație verde-închis.

— La 2 ml din stratul inferior filtrat se adaugă 1 ml nitrat de mercur (*I*) în acid nitric (*R*); apare o colorație roșu-violetă.

Lanolina hidratată trebuie să corespundă următoarelor prevederi de la monografia „Lanolină anhidră“: indice de aciditate, indice de iod, indice de saponificare, indice de peroxid, indice de refracție, cloruri, glicerol, săruri de amoniu, substanțe reducătoare, reziduu prin calcinare.

Pierdere prin uscare: 25,0 — 27,0%.

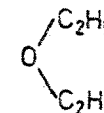
1 g lanolină hidratată se amestecă cu 5 g nisip (*R*) și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Observație. Lanolina hidratată poate conține antioxidanți; în acest caz aceștia trebuie menționați pe eticheta recipientului.

AETHER

Eter



$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$

M_r 74,12

Sinonime: eter etilic, dietil-eter.

Descriere. Lichid limpede, incolor, ușor volatil, inflamabil, cu miros caracteristic și gust arzător, răcoritor (IX.B).

Vaporii de eter pot forma amestecuri explozibile cu aerul, oxigenul și oxidul de dinitrogen.

Solubilitate. Este miscibil cu alcool, benzen, cloroform, eter de petrol, uleiuri grase și uleiuri volatile, solubil în 15 ml apă (IX.C.1).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,713 - 0,719$ (IX.C.3).

Punct de fierbere: 34 — 36 °C (IX.C.7).

Aciditate. 20 ml eter se agită cu 5 ml apă, într-o pîlnie de separare. În stratul apos separat se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (*I*); soluția nu trebuie să se coloreze în roz.

Alcool, apă. 10 ml eter se agită cu 10 ml apă saturată cu eter (*R*), într-o eprubetă cu dop rodat de 25 ml, cu gradații de 0,1 ml; volumul stratului apos poate să se mărească cu cel mult 1 ml.

Aldehide. 20 ml eter se introduc într-o eprubetă cu dop rodat și se adaugă 4 g hidroxid de sodiu (*R*) în mici fragmente. Amestecul se ține la întuneric timp de 1 h; atît eterul, cît și hidroxidul de sodiu nu trebuie să se coloreze.

Peroxizi. 10 ml eter se agită cu 1 ml iodură de potasiu-soluție (*R*), într-o eprubetă cu dop rodat; ambele straturi nu trebuie să se coloreze în galben timp de 10 min.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 5 ml eter se introduc într-un vas conic și se adaugă, în mici porțiuni, sub agitare și răcire, 5 ml acid sulfuric (*R*); soluția trebuie să rămînă limpede și incoloră timp de 3 h. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Reziduu prin evaporare. Cel mult 0,003%.

50 ml eter se evaporă la temperatura camerei, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită, iar reziduu obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de surse de foc, la rece.

AETHER ANESTHESICUS

Eter pentru anestezie

C₄H₁₀OM_r 74,12

Descriere. Lichid limpede, incolor, ușor volatil, inflamabil, cu miros caracteristic și gust arzător, răcoritor (IX.B).

Vaporii de eter pot forma amestecuri explozibile cu aerul, oxigenul și oxidul de dinitrogen.

Solubilitate. Este miscibil cu alcool, benzen, cloroform, eter de petrol, uleiuri grase și uleiuri volatile, solubil în 15 ml apă (IX.C.1).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,713 - 0,717$ (IX.C.3).

Punct de fierbere: 34 – 35 °C (IX.C.7).

Acetonă. 20 ml eter pentru anestezie se agită cu 5 ml apă într-o pîlnie de separare. În stratul apos se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,25 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție (R) și, imediat, 1,5 ml acid acetic 300 g/l (R); colorația soluției nu trebuie să fie roșatică sau violetă.

Aciditate. 20 ml eter pentru anestezie se agită cu 5 ml apă, într-o pîlnie de separare. În stratul apos separat se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în roz.

Alcool. 10 ml eter pentru anestezie se agită cu 10 ml apă saturată cu eter (R), într-o eprubetă cu dop rodat de 25 ml, cu gradații de 0,1 ml; volumul stratului apos poate să se mărească cu cel mult 0,3 ml.

Aldehide. 10 ml eter pentru anestezie se agită timp de 1 min cu 1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R), într-o eprubetă cu dop rodat și se lasă în repaus timp de 1 min; stratul apos poate să prezinte cel mult o slabă opalescență alb-gălbuie.

Apă. 20 ml eter pentru anestezie se agită cu 0,05 g acid picric (R), într-o eprubetă cu dop rodat; colorația nu trebuie să fie mai intensă decât colorația a 20 ml acid picric-soluție (R).

Peroxizi. 10 ml eter pentru anestezie se agită cu 1 ml iodură de potasiu-soluție (R), într-o eprubetă cu dop rodat, și se ține la întuneric timp de 3 h; stratul apos trebuie să rămână incolor.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 5 ml eter pentru anestezie se introduce într-un vas conic și se adaugă, în mici porțiuni, sub agitare și răcire, 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să rămână limpede și incoloră timp de 3 h (IX.C.14).

Substanțe volatile străine. 10 ml eter pentru anestezie se evaporă în mici porțiuni, pe o hîrtie de filtru de 10/10 cm, curată și uscată. În timpul evaporării nu trebuie să se perceapă miros străin, iar după evaporarea eterului hîrtia de filtru trebuie să fie uscată și fără miros.

Reziduu prin evaporare. Cel mult 0,002%.

50 ml eter pentru anestezie se evaporă la temperatura camerei, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită, iar reziduu obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Conservare. În recipiente mici, bine închise, ferit de lumină și de surse de foc, la rece.

Observație. Se admite adăugarea de stabilizanți. Eterul anestezic se reanalizează din 6 în 6 luni.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Anestezic general.

AETHEROLEA

Uleiuri volatile

Sinonime: uleiuri eterice, uleiuri esențiale

Uleiurile volatile sînt amestecuri de substanțe volatile și lipofile, cu miros aromat, care aparțin diferitelor clase de compuși organici (mai ales terpene și derivații lor oxigenați). Se obțin prin antrenare cu vaporii de apă, prin distilare cu apă sau prin alte procedee de extracție.

Descriere. Uleiurile volatile sînt, în majoritatea cazurilor, lichide limpede, incolore sau colorate, cu miros aromat, caracteristic de obicei componentei principale și cu gust arzător.

Unele uleiuri volatile, la temperaturi scăzute, depun cristale, care se redizolvă prin ușoară încălzire. La aer și la lumină își modifică proprietățile fizice.

Aspect și culoare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul organoleptic” (IX.B).

Miros. 0,1 ml ulei volatil din proba de analizat se aduc pe o fișie de hîrtie de filtru, astfel încît să nu atingă marginile hîrtiei. Mirosul probei de analizat se compară, la intervale de 15 min, cu mirosul unei probe-martor depuse pe o altă fișie de hîrtie de filtru. Cele două probe trebuie să aibă același miros timp de 1 h.

Gust. 0,1 ml ulei volatil din proba de analizat se aduc pe o fișie de hîrtie de filtru. Gustul probei de analizat se compară cu gustul unei probe-martor depuse pe o altă fișie de hîrtie de filtru, prin atingerea hîrțiilor de filtru cu vârful limbii. Cele două probe trebuie să aibă același gust.

Solubilitate. Uleiurile volatile se amestecă în orice proporție cu alcool absolut, cloroform, eter, cu alți solvenți organici și cu uleiurile grase; sînt foarte greu solubile în apă. Solubilitatea în alcool de diferite concentrații este în funcție de componentele uleiului și este prevăzută în monografia respectivă.

Apă. 0,5 ml ulei volatil se dizolvă în 1 ml disulfură de carbon (R); soluția trebuie să fie limpede.

Alcool. 3 ml ulei volatil se introduc într-o eprubetă uscată, se acoperă cu un tampon de vată în care se află un cristal de fucsină bazică (*R*) și se încălzește; nu trebuie să apară o colorație roșie.

Alcooli, glicoli, eteri-glicoli, acetat de gliceril. 3 ml ulei volatil se introduc într-o eprubetă gradată cu dop rodat de 10 ml și se agită cu 6 ml clorură de sodiu-soluție saturată (*R*); volumul de ulei volatil trebuie să rămână neschimbat.

Benzen. 10 ml ulei volatil se încălzesc pînă la 100 °C, într-un aparat de distilare. Un eventual distilat obținut se încălzește la fierbere cu 1 ml acid nitric (*R*); nu trebuie să se perceapă un miros caracteristic de migdale amare.

Derivați halogenați. 0,1 ml ulei volatil se aduc pe o rondelă de hîrtie de filtru cu porii fini, cu diametrul de 2 cm. Hîrtia de filtru se introduce într-o capsulă de porțelan, se aprinde și capsula de porțelan se acoperă cu un pahar de laborator de 1 000 ml umezit cu apă pe pereții interiori; marginile capsulei de porțelan trebuie să depășească puțin pereții paharului; la 5 min după terminarea arderii, pereții interiori ai paharului se spală cu 10 ml apă. Lichidul filtrat nu trebuie să dea reacția pentru cloruri (IX.C.13).

Esteri ai acizilor benzoic, succinic, oxalic, italic, cinamic și citric. 1 ml ulei volatil se încălzește în baia de apă cu 3 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (*R*), timp de 2 min și se răcește la temperatura camerei. După 30 min, în amestec nu trebuie să apară cristale.

Metale grele. 1 ml ulei volatil se agită cu 5 ml apă și 0,1 ml acid acetic 300 g/l (*R*); după separare, lichidul apos filtrat nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Uleiuri grase, uleiuri volatile rezinificate, uleiuri minerale. 0,05 ml ulei volatil aduși pe o fișie de hîrtie de filtru trebuie să se evapore complet în timp de 24 h, fără să lase o pată translucidă.

Conservare. În recipiente din sticlă, colorate sau în recipiente din metal inoxidabil, de capacitate mică, pline, bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros.

Observație. Uleiurile volatile se controlează anual.

ALCOHOLUM

Alcool

C_2H_6O

M_r 46,07

Sinonime: alcool etilic, etanol

Alcoolul 96% V/V este un amestec de alcool și apă. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 96,7 % V/V sau cel puțin 92,4% și cel mult 94,9% m/m C_2H_6O .

Descriere. Lichid incolor, limpede, volatil, cu miros caracteristic și gust arzător (IX.B).

Arde cu flacără de culoare albastră, fără fum; inflamabil.

Solubilitate. Miscibil cu acetonă, apă, cloroform, eter și glicerol (IX.C.1).

Punct de fierbere: 77,5 — 79,0 °C (IX.C.7).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,813 - 0,806$ (IX.C.3).

Identificare

— La 2 ml alcool se adaugă 0,5 ml acid acetic (*R*), 1 ml acid sulfuric (*R*) și se încălzește la fierbere; se formează acetat de etil cu miros caracteristic.

— La 0,5 ml alcool se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*), 2 ml iod 0,05 mol/l și se încălzește la aproximativ 50 °C; se formează un precipitat galben (iodoform), cu miros caracteristic.

Aspect. Alcoolul trebuie să fie limpede și incolor. Prin diluarea a 5 ml alcool cu apă la 100 ml, soluția obținută trebuie să fie limpede (IX.B).

Aciditate. 25 ml alcool se diluează cu 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,2 ml fenolfaleină-soluție (*I*) și cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l; trebuie să apară o colorație roz, persistentă timp de 30 s.

Amoniu, baze organice. La 10 ml alcool se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*) și se evaporă pe baia de apă. Reziduul obținut se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*) și se încălzește; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (*I*) și nu trebuie să se perceapă un miros străin.

Cloruri. 5 ml alcool completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru cloruri (IX.C.13).

Metale grele. 5 ml alcool completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfați. 5 ml alcool completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Alcooli superiori, alte impurități organice. La 5 ml alcool se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei 5 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să apară un inel colorat.

Aldehide. Cel mult 0,001%.

La 5 ml alcool se adaugă 5 ml apă și 1 ml fucsină-soluție decolorată (*R*) și se lasă în repaus timp de 15 min (soluție-probă). O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon obținută, în paralel și în aceleași condiții cu soluția-probă, din 0,5 ml acetaldehidă (*R*) 0,1 g/l în alcool fără aldehide (*R*) și 4,5 ml alcool fără aldehide (*R*), la care se adaugă 5 ml apă și 1 ml fucsină-soluție decolorată (*R*).

Substanțe reducătoare. Într-un cilindru cu dop rodat, spălat în prealabil cu alcoolul de analizat, se aduc 50 ml alcool și se răcesc la 15 °C. În alt cilindru cu dop rodat se aduc 5 ml dintr-o soluție-etalon preparată din 5 ml clorură de cobalt (II) 50 g/l (*R*), 7 ml nitrat de uraniu-soluție (*R*) și apă la 100 ml. În primul cilindru se adaugă 1 ml permanganat de potasiu (*R*) 0,2 g/l și se amestecă (soluția-probă). Cei doi cilindri se țin la tem-

peratura de 15 °C pînă cînd colorația soluției-probă devine, prin oxidare, identică cu cea a soluției-etalon. Timpul necesar oxidării trebuie să fie de cel puțin 15 min.

Furfurol. La 10 ml alcool se adaugă 1 ml acid acetic (*R*) și 0,5 ml anilină (*R*) proaspăt distilată. Amestecul nu trebuie să se coloreze în roșu timp de 5 min; se admite cel mult o colorație galbenă.

Fuzel. 10 ml alcool se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 5 ml glicerol (*R*). Cu acest amestec se umectează o hîrtie de filtru și se lasă să se evapore; nu trebuie să se perceapă un miros străin.

Metanol. La 0,2 ml alcool se adaugă 0,2 ml apă, 0,2 ml acid fosforic 100 g/l (*R*), 0,2 ml permanganat de potasiu 50 g/l (*R*), se amestecă și se lasă în repaus timp de 5 min. Se adaugă, picătură cu picătură, hidrogenosulfid de sodiu (*R*) 50 g/l pînă la dispariția colorației permanganatului de potasiu. Dacă rămîne o colorație brună, se mai adaugă 0,05 ml acid fosforic 100 g/l (*R*). La soluția incoloră obținută se adaugă 5 ml acid cromotropnic-sare de sodiu în acid sulfuric (*R*) și se încălzește pe baia de apă la aproximativ 60 °C timp de 10 min; nu trebuie să apară o colorație violetă.

Reziduu prin evaporare. Cel mult 0,005%.

50 ml alcool se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită, iar reziduu obținut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de surse de foc, la rece.

Observație. Cînd se prescrie „Alcool“ fără altă specificație, se eliberează „Alcool (96% V/V)“.

ALCOHOLUM CETYLSTEARYLICUM

Alcool cetilstearylilic

Alcoolul cetilstearylilic este un amestec de alcooli grași superiori saturați, în care predomină alcoolul cetilic $C_{16}H_{34}O$ (M_r 242,4) și alcoolul stearylilic $C_{18}H_{38}O$ (M_r 270,5) în proporție de aproximativ 1:1.

Descriere. Masă sau lamele albe sau alb-gălbui, cu aspect cristalin, de consistență onctuoasă, fără gust, cu miros slab caracteristic (IX.B).

10 g alcool cetilstearylilic topite pe baia de apă se prezintă ca un lichid uleios, limpede, incolor sau slab gălbui. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cupru-E.c., 0,05 ml fer-E.c., 0,10 ml cobalt-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (*R*) la 10 ml (IX.C.2).

Solubilitate. Solubil în benzen, cloroform, eter, eter de petrol și alcool la fierbere, practic insolubil în apă; miscibil în stare topită cu uleiuri vegetale, parafină lichidă și lanolină anhidră topită (IX.C.1).

Indice de aciditate. Cel mult 1 (IX.C.5.1).

Indice de hidroxil: 200 — 220 (IX.C.5.3).

Indice de iod. Cel mult 3 (IX.C.5.5).

Indice de saponificare. Cel mult 2 (IX.C.5.7).

Punct de solidificare: 46 — 52 °C (IX.C.9).

Aspectul soluției. 1,0 g alcool cetilstearylilic se dizolvă la aproximativ 40 °C în 20 ml alcool (*R*); soluția obținută trebuie să fie limpede, incoloră sau slab gălbui (IX.C.2).

Aciditate. La soluția de la „Aspectul soluției“ încălzită la aproximativ 70 °C se adaugă 0,2 ml fenoltaleină-soluție (*I*) și hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz; trebuie să se folosească cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Hidrocarburi. 2,0 g alcool cetilstearylilic se dizolvă în 100 ml eter de petrol (*R*). Dacă este necesar se încălzește ușor. Soluția obținută se filtrează într-un vas în prealabil cîntărit și se usucă la 80 °C; reziduu trebuie să fie de cel mult 30 mg.

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

2 g alcool cetilstearylilic se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

ALCOHOLUM CETYLSTEARYLICUM EMULSIFICANS

Alcool cetilstearylilic emulgator

Conține cel puțin 87,0% și cel mult 93,0% alcool cetilstearylilic și cel puțin 7,0% cetilstearylsulfat de sodiu față de valorile declarate.

Preparare

<i>Alcoholum cetylstearylicum</i>	90 g
<i>Natrii cetylstearylsulfas</i>	10 g
<i>Aqua destillata</i>	5 g

Alcoolul cetilstearylilic se topește pe baia de apă, apoi se adaugă, treptat și amestecînd continuu, cetilstearylsulfatul de sodiu și apa. Se continuă încălzirea și amestecarea pînă la evaporarea apei și obținerea unei mase cu aspect slab turbure; se răcește.

Descriere. Masă sau lamele albe sau slab gălbui, de consistența cerii, cu miros și gust slab, caracteristic. Topit cu o cantitate egală de apă formează o emulsie stabilă U/A.

Solubilitate. Ușor solubil în alcool încălzit la 40 — 60 °C, puțin solubil în alcool, benzen, cloroform, eter și eter de petrol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Reziduu obținut la „Dozare—Alcool cetilstearylilic“ trebuie să aibă punctul de solidificare: 46 — 52 °C.

— Reziduul obținut prin calcinare se încălzește la aproximativ 70 °C cu 10 ml alcool (*R*) și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La soluția filtrată se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (*R*); se formează un precipitat alb.

— 0,5 g alcool cetilstearyllic emulgator se agită energic cu 10 ml apă încălzită la aproximativ 40 °C; se formează o spumă care persistă timp de 30 min.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (*R*) colorează flacăra în galben.

Indice de aciditate. Cel mult 1.

Se determină pe reziduul obținut la „Dozare—Alcool cetilstearyllic“ (IX.C.5.1).

Indice de hidroxil: 180 — 220.

Se determină pe reziduul obținut la „Dozare—Alcool cetilstearyllic“ (IX.C.5.3).

Indice de iod. Cel mult 3.

Se determină pe reziduul obținut la „Dozare—Alcool cetilstearyllic“ (IX.C.5.4).

Alcalinitate. 1 g alcool cetilstearyllic emulgator se dizolvă în 10 ml alcool (*R*) încălzit la aproximativ 40 °C. Se adaugă 0,25 ml albastru de bromtimol-soluție (*I*) și acid clorhidric 0,01 mol/l pînă la colorație galbenă; trebuie să se folosească cel mult 0,1 ml acid clorhidric 0,01 mol/l.

Apă. Cel mult 3,0%.

2 g alcool cetilstearyllic emulgator se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 2,5%.

0,5 g alcool cetilstearyllic emulgator se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. Alcool cetilstearyllic. 5 g alcool cetilstearyllic emulgator se dizolvă prin agitare în 150 ml amestec format din volume egale de eter (*R*) și eter de petrol (*R*), se adaugă 40 ml alcool (*R*), 25 ml apă și se continuă agitarea timp de 5 min. Stratul hidroalcoolic se separă și se extrage de trei ori cu cîte 20 ml amestec format din volume egale de eter (*R*) și eter de petrol (*R*). La extractele eterice reunite se adaugă 2 g sulfat de sodiu anhidru (*R*), se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini, într-un flacon în prealabil cîntărit și se îndepărtează eterul prin distilare. Reziduul obținut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Cetilstearylsulfat de sodiu. La 1 g alcool cetilstearyllic emulgator se adaugă 50 ml apă și se topește pe baia de apă, se răcește la aproximativ 30 °C, se adaugă 25 ml cloroform (*R*), 8 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*), galben de dimetil-soluție (*I*) și se titrează cu clorhidrat de papaverină 0,01 mol/l, agitînd energic pînă la colorația galbenă a stratului cloroformic.

1 ml clorhidrat de papaverină 0,01 mol/l corespunde la 0,003585 g cetilstearylsulfat de sodiu.

Conservare. În recipiente bine închise, la cel mult 25 °C.

ALCOHOLUM DILUTUM

Alcool diluat

C₂H₆O

M_r 46,07

Alcoolul diluat conține cel puțin 69,0% și cel mult 71,6% V/V sau cel puțin 62,0% și cel mult 64,1% m/m C₂H₆O.

Preparare. Se prepară din alcool de 96,0% V/V la 20 °C.

Alcoholum

675 g

Aqua destillata

325 g

Se amestecă.

Descriere. Lichid incolor, limpede, cu miros caracteristic și gust arzător (IX.B).

Solubilitate. Miscibil cu acetonă, apă și glicerol (IX.C.1).

Densitate) relativă: $d_{20}^{20} = 0,888 - 0,883$ (IX.C.3).

Identificare

— La 2 ml alcool diluat se adaugă 1 ml acid acetic (*R*), 2 ml acid sulfuric (*R*) și se încălzește la fierbere; se formează acetat de etil, cu miros caracteristic.

— La 1 ml alcool diluat se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*), 2 ml iod 0,05 mol/l și se încălzește la aproximativ 50 °C; se formează un precipitat galben (iodoform), cu miros caracteristic.

Aspect. Alcoolul diluat trebuie să fie limpede și incolor. Prin diluarea a 5 ml alcool diluat cu apă la 100 ml, soluția obținută trebuie să fie limpede (IX.B).

Aciditate. 25 ml alcool diluat se amestecă cu 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,2 ml fenoltaleină-soluție (*I*) și cel mult 0,4 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l; trebuie să apară o colorație roz, persistentă timp de 30 s.

Cloruri. 7,5 ml alcool diluat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru cloruri (IX.C.13).

Metale grele. 7,5 ml alcool diluat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfați. 7,5 ml alcool diluat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Aldehide. Cel mult 0,001%.

La 7,5 ml alcool diluat se adaugă 5 ml apă și 1 ml fucsină-soluție decolorată (*R*) și se lasă în repaus timp de 15 min (soluția-probă). O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon obținută, în paralel și în aceleași condiții cu soluția-probă, din 0,5 ml acetaldehidă (*R*) 0,1 g/l în alcool fără aldehide (*R*), 4,5 ml alcool fără aldehide (*R*) și 2,5 ml apă, la care se adaugă 5 ml apă și 1 ml fucsină-soluție decolorată (*R*).

Substanțe reducătoare. Într-un cilindru cu dop rodat, spălat în prealabil cu alcoolul diluat de analizat, se aduc 75 ml alcool diluat și se răcesc la 15 °C. În alt cilindru cu dop rodat se aduc 51 ml dintr-o soluție-etalon preparată din 5 ml clorură de cobalt (II) 50 g/l (R), 7 ml nitrat de uranil-soluție (R) și apă la 100 ml și se completează cu apă la 76 ml. În primul cilindru se adaugă 1 ml permanganat de potasiu (R) 0,2 g/l și se amestecă (soluția-probă). Cei doi cilindri se țin la temperatura de 15 °C pînă cînd colorația soluției-probă devine, prin oxidare, identică cu cea a soluției-etalon. Timpul necesar oxidării trebuie să fie de cel puțin 15 min.

Reziduu prin evaporare. Cel mult 0,003%.

50 ml alcool diluat se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită, iar reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de surse de foc, la rece.

Observații. Cînd se prescrie „Alcool diluat“ fără altă specificație se eliberează „Alcool diluat (70% V/V)“.

Pentru prepararea alcoolului de alte concentrații se iau cantitățile de alcool și de apă specificate în tabelele alcoolmetrice.

ALTHAEAE FOLIUM

Frunză de nalbă mare

Frunza plantei *Althaea officinalis* L. (*Malvaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 20,0% substanțe solubile.

Descriere. Caractere macroscopice. Frunze pețiolate, cu limbul triunghiular sau triunghiular cordiform, tri- sau pentalobat, cu lobul terminal ascuțit și mai dezvoltat. Frunzele au marginile neregulat serat dințate, sînt lungi de cel puțin 5 cm și late de cel puțin 3 cm, tomentoase pe ambele fețe, verde-cenușiu-albicioase, cu nervurile proeminente pe fața inferioară.

Miros slab caracteristic, gust mucilaginos (IX.D.1).

Caractere microscopice. Ambele epiderme prezintă stomate de tip anizocitic, numeroși peri tectori unicelulari, puternic sclerificați la bază, reuniți cîte 2 — 8 în formă de stea și rari peri glandulari cu picior scurt și glandă pluricelulară. În parenchim se găsesc numeroase celule cu mucilagii și urșine de oxalat de calciu. Fasciculi liberolemnos este colateral (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceeași plantă. Frunze cu pete brune pe fața inferioară (*Puccinia malvacearum* Montagne), lipsă; frunze atacate de insecte, brunificate, îngălbenite sau pătate, fragmente de frunze care trec prin sita III și fragmente de pețiol, cel mult 8,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Factor de îmbibare. Cel puțin 10.

Se procedează conform prevederilor de la „Factorul de îmbibare al produselor vegetale“ (IX.D.5), luînd în lucru pulbere de frunză de nalbă mare (IV).

Pierdere prin uscare. Cel mult 14,0%.

5 g frunză de nalbă mare se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 16,0%.

1 g frunză de nalbă mare se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale“ (IX.D.8), luînd în lucru pulbere de frunză de nalbă mare (I) și apă ca solvent.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Emolient; expectorant.

ALTHAEAE RADIX

Rădăcină de nalbă mare

Rădăcina curățată de suber și de o parte din parenchimul cortical ale plantei *Althaea officinalis* L. (*Malvaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 25,0% substanțe solubile.

Descriere. Caractere macroscopice. Fragmente neramificate, cilindrice sau conice, uneori tăiate longitudinal, lungi de 10 — 15 cm, groase de cel puțin 0,5 cm, flexibile și ușoare, de culoare alb-gălbuie. La exterior prezintă striatii longitudinale, fibre lungi, fine, care se detașează ușor și cicatrice galben-brune, urme ale radicelelor îndepărtate. Fractura, alb-gălbuie, este fibroasă la exterior și granuloasă în interior. În secțiune transversală se observă o zonă circulară mai închisă la culoare, care separă scoarța de zona lemnoasă.

Miros slab caracteristic, gust dulceag mucilaginos (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă fascicule libero-lemnoase despărțite de raze medulare bi- sau triseriate. În zona exterioră a cambiului se observă grupuri de fibre liberiene celulozice, dispuse stratificat. În parenchimul cortical și lemnos sînt prezente celule mari cu mucilagii, druze de oxalat de calciu și amidon.

Pulberea, de culoare albă sau alb-gălbuie, prezintă celule din parenchim, fragmente de vase lemnoase cu pereții ușor lignificați, fibre subțiri, cu pereții puțin îngroșați, deseori ascuțite la extremități, uneori bifurcate, cu un diametru de 15 — 25 μm, cu punctuații oblice, granule de amidon alungite, ovoide sau reniforme, cu diametrul de 3 — 25 μm, cu hil linear și druze de oxalat de calciu (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. Rădăcina de nalbă mare, umectată cu amoniac 100 g/l (R) sau cu hidroxid de sodiu sau de potasiu 100 g/l (R) se colorează în galben.

Prođuși de descompunere. 2 g pulbere de rădăcină de nalbă mare (IV) se agită cu 10 ml apă și după 30 min se filtrează prin vată. Filtratul trebuie să fie slab gălbui, cu reacție neutră la hîrtia indicator universal (I) și să nu prezinte miros străin, rînced sau de amoniac.

Atropa belladonna L. Rădăcina de nalbă mare nu trebuie să prezinte celule cu nisip de oxalat de calciu (IX.D.2).

Alte rădăcini care conțin alcaloizi. La 2 g pulbere de rădăcină de nalbă mare (IV) se adaugă 20 ml apă și 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește la fierbere și se filtrează; filtratul nu trebuie să precipite cu 0,1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (R).

Părți din aceeași plantă. Rădăcini lignificate, noduroase și cu fascicule fibroase, cel mult 5,0%; rădăcini brunificate sau pătate, cel mult 2,0%; rădăcini cu porțiuni de suber, cel mult 2,0%; rădăcini de dimensiuni în afara limitelor admise, cel mult 3,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Calciu. Cel mult 0,016%.

2 g pulbere de rădăcină de nalbă mare se agită cu 10 ml acid acetic 300 g/l (R) timp de 2 min și se filtrează. 3 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion calciu) (IX.C.13).

Metale grele. 4 g pulbere de rădăcină de nalbă mare se agită cu 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R) timp de 2 min și se filtrează; 10 ml filtrat nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Factor de îmbibare. Cel puțin 10.

Se procedează conform prevederilor de la „Factorul de îmbibare al produselor vegetale“ (IX.D.5), luînd în lucru pulbere de rădăcină de nalbă mare (IV).

Pierdere prin uscare. Cel mult 14,0%.

5 g rădăcină de nalbă mare se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 7,0%.

1 g rădăcină de nalbă mare se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/L. Cel mult 1,5% (IX.C.17).

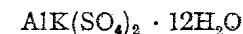
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale“ (IX.D.8), luînd în lucru pulbere de rădăcină de nalbă mare (III) și apă ca solvent.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Emolient; expectorant.

ALUMINII ET KALII SULFAS

Sulfat de aluminiu și de potasiu



M_r 474,4

Sinonime: alumen, alaun de potasiu

Sulfatul de aluminiu și de potasiu conține cel puțin 98,5% și cel mult 100,5% $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru, astringent (IX.B).

Prin încălzire peste 90 °C se lichefiază prin dizolvare în apa de cristalizare; la aproximativ 200 °C pierde apa de cristalizare, transformîndu-se în sarea anhidră.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g sulfat de aluminiu și de potasiu se dizolvă în 25 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 5 ml soluție A se adaugă, picătură cu picătură, hidroxid de sodiu 100 g/l (R); la început se formează un precipitat alb, gelatinos, solubil în exces de hidroxid de sodiu 100 g/l (R). La adăugarea de 0,1 g clorură de amoniu (R) precipitatul reapare.

— La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml acid tartric-soluție (R) și 0,5 g acetat de sodiu (R); se formează un precipitat alb, cristalin (precipitarea poate fi grăbită prin frecarea pereților eprubetei cu o baghetă de sticlă).

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Amoniu. La 1,0 g sulfat de aluminiu și de potasiu se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Arsen. 1,0 g sulfat de aluminiu și de potasiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,01%.

6 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Dozare. 0,25 g sulfat de aluminiu și de potasiu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă 25 ml edetat disodic 0,05 mol/l și se încălzește la fierbere timp de 5 min. Soluția se răcește, se adaugă 2 g metenamină (R), 50 ml apă, xile-

noloranj (I) și se titrează cu sulfat de zinc 0,05 mol/l pînă la colorație roșu-violetă.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,02372 g $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Astringent (pentru uz extern).

ALUMINII HYDROXYDATUM

Hidroxid de aluminiu

$\text{Al}(\text{OH})_3$ M_r 78,00

Hidroxidul de aluminiu conține cel puțin 50,0% și cel mult 60,0% Al_2O_3 (M_r 102,0).

Descriere. Pulbere albă, amorfă, fină, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în apă și alcool (IX.C.1).

Se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C în acizi minerali diluați și în soluții de hidroxizi alcalini dînd soluții transparente sau turburi.

Suspensia apoasă are reacție slab alcalină.

Soluția A. La 1,0 g hidroxid de aluminiu se adaugă 30 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește la fierbere pînă la dizolvare, se răcește, se completează cu apă la 50 ml și se filtrează.

Identificare

— 0,2 g hidroxid de aluminiu se umectează cu 0,25 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l (R) și se calcinează; apare o colorație albastră.

— La 0,1 g hidroxid de aluminiu se adaugă 3 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; după răcire se filtrează și la filtrat se adaugă amoniac concentrat (R) în exces; se formează un precipitat alb, gelatinos.

— La 0,1 g hidroxid de aluminiu se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; după răcire se filtrează și la filtrat se adaugă 0,5 g clorură de amoniu (R); se formează un precipitat alb, gelatinos.

Alcalinitate, carbonați. La 2,0 g hidroxid de aluminiu se adaugă 20 ml apă și se încălzește la fierbere; după răcire se filtrează. La filtrat se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră sau slab roz. Se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l; soluția trebuie să devină incoloră.

Amoniu. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion amoniu) (IX.C.13).

Arsen. 0,5 g hidroxid de aluminiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,05%.

La 0,5 g hidroxid de aluminiu se adaugă 10 ml acid nitric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; după răcire se completează cu apă la 25 ml și se filtrează. 2 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,03%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

0,5 g hidroxid de aluminiu se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R). După răcire se adaugă 1 g acetat de sodiu anhidru (R) și se compară cu 5 ml soluție-etalon la care se adaugă 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 1 g acetat de sodiu anhidru (R) și apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Capacitatea de neutralizare. La 0,2 g hidroxid de aluminiu se adaugă 50 ml acid clorhidric 0,1 mol/l într-un flacon cu dop rodat și se menține, sub agitare, la 37 °C timp de 2 h. După răcire se adaugă albastru de bromfenol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastru.

1 g hidroxid de aluminiu trebuie să neutralizeze cel puțin 120 ml acid clorhidric 0,1 mol/l.

Viteza de gelificare. La 1,0 g hidroxid de aluminiu se adaugă 10 ml apă și 1 ml acid clorhidric 250 g/l (R), într-o eprubetă cu dop rodat. Eprubeta se astupă și se agită prin răsturnare astfel încît, în timp de 1 s, să fie răsturnată și să revină la poziția inițială. După cel mult 90 s conținutul rămas pe pereții eprubetei trebuie să aibă aspectul unui film coloidal.

Reziduu pe sită. Cel mult 0,5%.

10 g hidroxid de aluminiu se aduc pe o sită în prealabil cîntărită. Se pensulează sita sub un jet de apă, pînă cînd apa care curge din sită rămîne limpede. Sita și reziduuul rămas se usucă la temperatura camerei și apoi la 105 °C pînă la masă constantă.

Contaminare microbială. Hidroxidul de aluminiu nu trebuie să conțină *Escherichia coli* (IX.F.3).

Dozare. 0,1 g hidroxid de aluminiu se dizolvă, cu precauție, prin încălzire la aproximativ 50 °C în 15 ml acid clorhidric 250 g/l (R) pînă la limpezirea soluției. Se adaugă 50 ml apă, 25 ml edetat disodic 0,05 mol/l și se încălzește la fierbere timp de 2 — 5 min. După răcire se adaugă 100 ml apă și 15 g metenamină (R), se ajustează pH-ul la 5,5 (la hîrtie indicator universal I) cu metenamină (R), se adaugă 0,1 g xilenoloranj (I) și se titrează cu sulfat de zinc 0,05 mol/l pînă la colorație roșu-violetă.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,002549 g Al_2O_3 .

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiacid.

ALUMINII SULFAS

Sulfat de aluminiu

$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ M_r 666,4

Sulfatul de aluminiu conține cel puțin 99,5% și cel mult 105,0% $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Cristale albe, bucăți cristaline sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acrișor și astringent (IX.B).

La aer pierde parțial apa de cristalizare.

Solubilitate. Solubil în apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g sulfat de aluminiu se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 5 ml soluție A se adaugă, picătură cu picătură, hidroxid de sodiu 100 g/l (R); se formează un precipitat alb, gelatinos, solubil în exces de hidroxid de sodiu 100 g/l (R). La adăugarea de 0,1 g clorură de amoniu (R) precipitatul re apare.

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aciditate. La 20 ml soluție A se adaugă 0,25 ml albastru de timol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben.

Amoniu. La 1,0 g sulfat de aluminiu se adaugă 1 ml apă, 3 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Arsen. 1,0 g sulfat de aluminiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Caleiu. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,015%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0025%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Dozare. 0,25 g sulfat de aluminiu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă 25 ml edetat disodic 0,05 mol/l și se încălzește la fierbere timp de 5 min. Soluția se răcește, se adaugă 2 g metenamină (R), 50 ml apă, 0,1 g xilenol-oranj (I) și se titrează cu sulfat de zinc 0,05 mol/l pînă la colorație roșu-violetă.

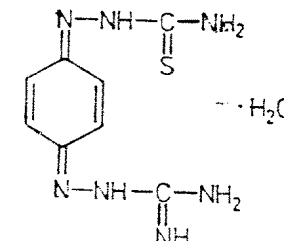
1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01666 g $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Astringent; slab antiseptic.

AMBAZONUM

Ambazonă



$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_7\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

M_r 255,3

Ambazona este 1,4-benzochinonamidinohidrazontiosemicarbazona cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_7\text{S}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină, brună, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în metanol, foarte puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Solubilă în soluții de hidroxizi alcalini.

Identificare

50 mg ambazonă se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l.

— La 0,05 ml din soluția alcalină se adaugă 2 ml apă și 2 ml clorură de staniu (II)-soluție (R); soluția se decolorează imediat.

— La 1 ml din soluția alcalină se adaugă 2 ml apă, 2 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (R) și se încălzește; se formează un precipitat brun-negricios.

Punct de topire: 187 — 192 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: amoniac concentrat (R)-metanol (R) (1,5 : 100).

Soluție de aplicat: ambazonă 0,10% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (10 μg ambazonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în afața petei corespunzătoare ambazonii, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare: 6,0 — 8,0%.

0,5 g ambazonă se usucă la 120 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g ambazonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g ambazonă se dizolvă în 50 ml acid acetic anhidru (R) și se titrează potențiomtric cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru, folosind electrozi de sticlă și calomel saturat (IX.C.23).

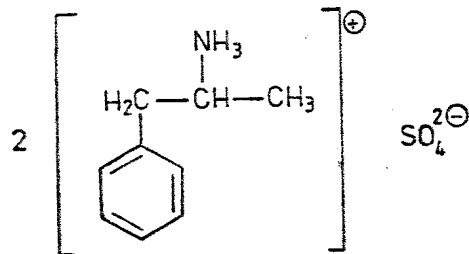
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02373 g C₉H₁₁N₇S.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

AMFETAMINI SULFAS

Sulfat de amfetamină



(C₉H₁₃N)₂ · H₂SO₄

M_r 368,5

Sinonim: sulfat de benzedrină

Sulfatul de amfetamină este sulfat de di[(RS)-1-fenil-2-aminopropan]. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% (C₉H₁₃N)₂ · H₂SO₄ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B); (toxic).

Solubilitate. Solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în acetonă, benzen, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g sulfat de amfetamină se dizolvă în 40 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 5 ml soluție A se adaugă 10 ml acid picric 10 g/l (R); se formează un precipitat galben, cristalin care, după separare, spălare cu apă și uscare în exsicator, se topește la 86 — 90 °C.

— La 1 ml soluție A se adaugă 3 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R), 0,1 ml cloroform (R) și se încălzește; se percepe un miros caracteristic de fenilcarbilamină (deosebire de efedrină și metilamfetamină).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2). pH = 5,0 — 6,0 (soluția A) (IX.C.22).

Arsen. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. 2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru cloruri (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g sulfat de amfetamină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g sulfat de amfetamină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g sulfat de amfetamină se dizolvă într-un amestec preparat din 2,5 ml formaldehidă (R) și 7,5 ml apă, în prealabil neutralizat la fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab roz.

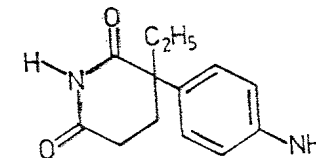
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01842 g (C₉H₁₃N)₂ · H₂SO₄.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Simpatomimetic; excitant al sistemului nervos central.

AMINOGLUTETIMIDUM

Aminoglutetimidă



C₁₃H₁₆N₂O₂

M_r 232,3

Aminoglutetimida este 3-(4-aminofenil)-3-etil-2,6-piperidindionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₁₃H₁₆N₂O₂ și cel puțin 11,85% și cel mult 12,30% nitrogen raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în acetonă, alcool, cloroform și metanol, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu aminoglutetimidă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 242 nm și un umăr la 284 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg aminoglutetimidă se dizolvă în 2 ml metanol (R), se adaugă 2 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă (R) 25 g/l în metanol (R) și 0,05 ml acid clorhidric 250 g/l (R); soluția se colorează în galben.

Punct de topire: 149 — 152 °C (IX.C.10).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,01%.

0,20 g aminoglutetimidă se agită cu 20 ml apă timp de 5 min și se filtrează. 10 ml filtrat se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetat de etil (R) (70 : 30).

Soluții de aplicat:

Soluția a: 0,10 g aminoglutetimidă se dizolvă în 3 ml metanol (R);

Soluția b: 0,15 ml soluție a se diluează cu metanol (R) la 100 ml;

Soluția c: 0,6 ml soluție a se diluează cu metanol (R) la 100 ml.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c, d și e, se aplică soluțiile:

a: 3 μl soluție a (100 μg aminoglutetimidă);

b: 5 μl soluție b (0,25 μg aminoglutetimidă);

c: 10 μl soluție b (0,50 μg aminoglutetimidă);

d: 5 μl soluție c (1 μg aminoglutetimidă);

e: 10 μl soluție c (2 μg aminoglutetimidă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă să migreze pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. Se repetă developarea în același mod de încă două ori. După uscarea la aer, placa cromatografică se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare aminoglutetimidei, cu R_f de aproximativ 0,40, mai pot apărea și alte pete. Mărimea și intensitatea acestora se estimează prin comparare cu mărimea și intensitatea petelor din dreptul punctelor b, c, d și e. Suma acestor pete nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului e.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g aminoglutetimidă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g aminoglutetimidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Aminoglutetimidă. 0,3 g aminoglutetimidă se dizolvă în 20 ml acid clorhidric 1 mol/l, se adaugă 20 ml apă, 1 g bromură de potasiu (R), galben de metanil-soluție (I) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,002323 g C₁₃H₁₆N₂O₂.

Nitrogen. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului în combinații organice“ (IX.C.20), luînd în lucru 0,35 g aminoglutetimidă.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Inhibitor al sintezei steroizilor, folosit în tratamentul adenocarcinoamelor mamare și a carcinoamelor suprarrenalei.

AMINOPHYLLINUM

Aminofilină

Sinonime: teofilină etilendiamină, eufilină

Aminofilina este o combinație a teofilinei (C₇H₈N₄O₂ · H₂O M_r 198,3) cu etilendiamina (C₂H₈N₂ · H₂O M_r 78,21) în proporții aproximativ echivalente. Conține cel puțin 78,0% și cel mult 82,5% C₇H₈N₄O₂ și cel puțin 12,0% și cel mult 14,0% C₂H₈N₂.

Descriere. Pulbere amorfă albă sau alb-gălbuie, cu miros slab amoniacal și gust amar (IX.B).

Fixează dioxidul de carbon din aer, devenind mai puțin solubilă în apă. Prin încălzire, etilendiamina se volatilizează.

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, practic insolubilă în alcool și eter (IX.C.1).

Identificare

— 0,5 g aminofilină se dizolvă în 20 ml apă și se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); se formează un precipitat care, după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C, se topește la 269 — 274 °C.

— La precipitatul obținut se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

— 0,1 g aminofilină se dizolvă în 1 ml apă și se adaugă 0,2 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); apare o colorație violetă.

Aspectul soluției. 1,0 g aminofilină se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate. 1 ml din soluția de la „Aspectul soluției“ se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 10 ml și se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Carbonați, substanțe organice ușor carbonizabile. 0,10 g aminofilină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); nu trebuie să se producă efervescență, iar soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g aminofilină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Teofilină. 0,2 g aminofilină se usucă la 130 °C timp de 30 min și se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 100 ml apă proaspăt fiartă; după răcire se adaugă 15,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, roșu de fenol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație violetă.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01802 g $C_7H_8N_4O_2$.

Etilendiamină. 0,4 g aminofilină se dizolvă în 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă verde de bromcrezol-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l până la colorație galbenă. Soluția se încălzește la fierbere pentru îndepărtarea dioxidului de carbon, se răcește și se continuă titrarea până la colorație galbenă.

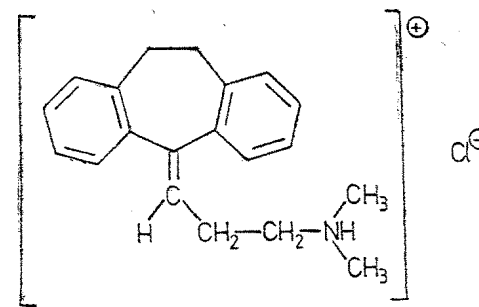
1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l corespunde la 0,003005 g $C_2H_8N_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Relaxant al musculaturii netede, folosit în tratamentul astmului și al bolilor pulmonare obstructive cronice.

AMITRIPTYLINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de amitriptilină



$C_{26}H_{23}N \cdot HCl$

M_r 313,9

Clorhidratul de amitriptilină este clorhidrat de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a, d]ciclohepten-5-iliden)-N,N-dimetilpropilamină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{26}H_{23}N \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale sau pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros sau cu miros foarte slab aromat, cu gust amar și arzător, producând pe limbă o ușoară anestezie (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă și metanol, ușor solubil în alcool și cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de amitriptilină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 239 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg clorhidrat de amitriptilină se dizolvă în 3 ml apă, se adaugă 0,05 ml chinhidronă în metanol (R); nu trebuie să apară o colorație roșie timp de 15 min (deosebire de clorhidrat de nortriptilină).

— 50 mg clorhidrat de amitriptilină se dizolvă în 3 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 195 — 199 °C (IX.C.10).

pH = 4,5 — 6,0 (1,0% m/V) (IX.C.22).

Cetona. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: tetraclorură de carbon (R)-benzen (R) (30 : 70).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de amitriptilină 2,0% m/V în alcool (R);

Soluția b: dibenzo [a, d] ciclohepta-1,4-dien-5-onă (s.r.) 0,0010% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (100 μg clorhidrat de amitriptilină);

b: 5 μl soluție b (0,05 μg dibenzo [a, d] ciclohepta-1,4-dien-5-onă—s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer pînă la dispariția mirosului, se pulverizează uniform cu formaldehidă (R) 4% V/V în acid sulfuric (R) și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de amitriptilină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea fluorescenței acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de amitriptilină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de amitriptilină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g clorhidrat de amitriptilină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, în 30 ml acid acetic (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație verde.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03139 g $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidepresiv.

AMMONII BROMIDUM

Bromură de amoniu

NH_4Br

M_r 97,94

Bromura de amoniu conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% NH_4Br raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat (IX.B); higroscopică.

Prin încălzire se volatilizează.

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, solubilă în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 10,0 g bromură de amoniu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb-gălbui, greu solubil în amoniac concentrat (R).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 2 ml cloroform (R), 0,15 ml peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 20 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I). Dacă soluția se colorează în roz se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; colorația trebuie să devină galbenă.

Arsen. 1,0 g bromură de amoniu nu trebuie să dea reacția cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămînă limpede timp de 5 min (IX.C.13).

Bromați. 10 ml soluție A se agită cu 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 2 ml cloroform (R); stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în galben.

Calciu. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion calciu) (IX.C.13).

Carbonați. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); nu trebuie să se producă eferveșcență.

Fer. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion fer) (IX.C.13).

Ioduri. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml apă, 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și 1 ml amidon-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în albastru timp de 10 min.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g bromură de amoniu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g bromură de amoniu se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g bromură de amoniu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,009794 g NH_4Br .

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ.

AMMONII CHLORIDUM

Clorură de amoniu

NH_4Cl

M_r 53,49

Clorura de amoniu conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% NH_4Cl raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust răcoritor, arzător și sărat (IX.B).

Prin încălzire se volatilizează.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în glicerol, foarte puțin solubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 10,0 g clorură de amoniu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); dacă soluția se colorează în roz, la adăugarea de 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l colorația trebuie să devină galbenă.

Arsen. 1,0 g clorură de amoniu nu trebuie să dea reacția cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. 5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Bromuri, ioduri. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,05 ml cloramină B 50 g/l (R). După 1 min se adaugă 2 ml cloroform (R) și se agită energic; stratul cloroformic trebuie să rămână incolor.

Calciu. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion calciu) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Tiocianați. La 5 ml soluție A se adaugă 0,15 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nu trebuie să apară p colorație roșie.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,0%.

1 g clorură de amoniu se usucă în exsicator, pe acid sulfuric (R), timp de 24 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorură de amoniu se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g clorură de amoniu se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 10 ml acid nitric 100 g/l (R), 30 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 1 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l până la colorație roșiatică.

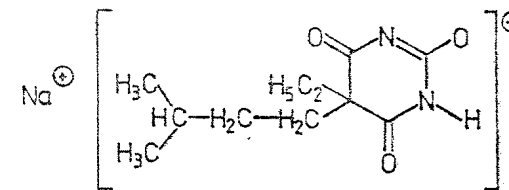
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,005349 g NH_4Cl .

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Expectorant; diuretic; acidifiant.

AMOBARBITALUM NATRICUM

Amobarbital sodic



$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_3$

M_r 248,3

Sinonime: amital sodic, barbamil sodic

Amobarbitalul sodic este sarea de sodiu a 5-etil-5-(3-metilbutil)-2,4,6-(1H,3H,5H)-pirimidintrionei. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B); higroscopică.

La aer se carbonatează.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g amobarbital sodic se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 3 ml acid acetic 300 g/l (R) și se încălzește la fierbere; după răcire se filtrează și soluția filtrată se completează la 25 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— 0,5 g amobarbital sodic se dizolvă în 10 ml alcool 50%, se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R) și se extrage cu 25 ml eter (R). Stratul eteric separat se spală cu 10 ml apă, se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), într-o capsulă de sticlă, se îndepărtează eterul, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C.

Spectrul în infraroșu al reziduului trebuie să corespundă celui obținut cu amobarbital sodic (s.r.), prelucrat în mod identic cu proba, prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 50 mg amobarbital sodic se dizolvă în 0,5 ml apă, se adaugă 0,2 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (R) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); apare o colorație violetă.

— 50 mg amobarbital sodic se dizolvă în 4 ml acid sulfuric (R); peste soluție se suprapune 1 ml formaldehidă (R) și se încălzește în baia de apă timp de 2 min. La zona de contact a celor două lichide apare un inel portocaliu, cu fluorescență verzuie (deosebire de barbital sodic și fenobarbital sodic).

— Precipitatul obținut la prepararea soluției A, spălat cu apă și uscat la 105 °C, se topește la 155 — 159 °C.

— Prin calcinare se obține un reziduu, care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescență și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. 1,0 g amobarbital sodic se dizolvă în 9 ml apă proaspăt fiartă și răcită; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,04%.

2,5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Amobarbital. Cel mult 0,5%.

0,5 g amobarbital sodic se agită cu 25 ml eter (R) timp de 5 min, se filtrează într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită, se îndepărtează eterul, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Substanțe organice neutre și bazeice. Cel mult 0,2%.

1 g amobarbital sodic se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, într-o pîlnie de separare, se adaugă 5 ml apă și se agită cu 25 ml eter (R)

timp de 1 min; stratul eteric se spală de trei ori cu câte 5 ml apă, se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită, se îndepărtează eterul, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,4 g amobarbital sodic se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); după 5 min, colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g amobarbital sodic se usucă la 130 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,5 g amobarbital sodic se dizolvă în 20 ml metanol (R), se adaugă albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roz.

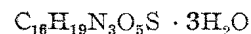
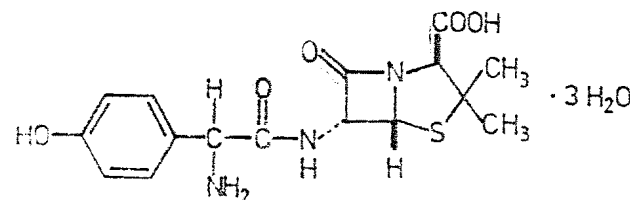
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02483 g $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Sedativ; hipnotic.

AMOXICILLINUM TRIHYDRICUM

Amoxicilină trihidrat



M_r 419,4

Amoxicilina trihidrat este acid (2S, 5R, 6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[2-amino-2-(4-hidroxifenil)-acetamido]-4-tia-1-aza-biciclo [3.2.0] heptan-2-carboxilic cu trei molecule de apă. Conține cel puțin 92,0% și cel mult 100,5% peniciline totale exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină, albă sau aproape albă, practic fără miros, gust amar (IX.B).

Solubilitate. Greu solubilă în apă și metanol, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu amoxicilină trihidrat (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,003% în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l prezintă două maxime: la 246 nm și la 290 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma obținută la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata principală corespunzătoare amoxicilinei trihidrat (*s.r.*), din dreptul punctului *b* (IX.C.26.2).

— 10 mg amoxicilină trihidrat se suspendă în 1 ml apă, se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și 6 ml apă; apare o colorație violetă.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +290^\circ$ până la $+310^\circ$ (0,2% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită; raportat la substanța anhidră) (IX.C.4).

pH = 3,5 — 6,0 (0,2% m/V) (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. Acid 6-aminopenicilanic, cel mult 2,0%; alte impurități, cel mult 0,5% din fiecare.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: acetonă (R)-acid formic anhidru (R)-apă (95 : 4 : 1).

Soluții de aplicat:

Soluția a: 0,5 g amoxicilină trihidrat se agită cu 10 ml alcool (R) timp de 10 min; se filtrează și se completează cu același solvent la 10 ml, într-un balon cotat;

Soluția b: 0,5 g amoxicilină trihidrat (*s.r.*) se agită cu 10 ml alcool (R) timp de 10 min; se filtrează și se completează cu același solvent la 10 ml, într-un balon cotat;

Soluția c: acid 6-aminopenicilanic (*s.r.*) 0,10% m/V în alcool 50°;

Soluția d: acid 6-aminopenicilanic (*s.r.*) 0,0250% m/V în alcool 50°.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c* și *d*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (500 μg amoxicilină trihidrat);

b: 10 μl soluție b (500 μg amoxicilină trihidrat-*s.r.*);

c: 10 μl soluție c (10 μg acid 6-aminopenicilanic-*s.r.*);

d: 10 μl soluție d (2,5 μg acid 6-aminopenicilanic-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu soluție proaspăt preparată din ninhidrină (R) 2 g/l într-un amestec format din acid acetic (R)-alcool (R) (20 : 80). Placa cromatografică se ține în etuvă, la 120 °C timp de 10 min și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare amoxicilinei trihidrat, poate să apară o altă pată cu același Rf cu Rf-ul petei din dreptul punctului *c*; mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *c*. Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *d*.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Apă: 11,5 — 14,5%.

0,1 g amoxicilină trihidrat se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

1 g amoxicilină trihidrat se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Substanțe absorbante de iod. Cel mult 5,0% raportat la substanța anhidră.

0,1 g amoxicilină trihidrat se dizolvă în tampon fosfat pH 7,0 (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). La 5,0 ml soluție-probă se adaugă 5 ml tampon fosfat pH 4,0 (R) și 5,0 ml iod 0,01 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus, la întuneric, timp de 10 min. Se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

La 5 ml tampon fosfat pH 7,0 (R) se adaugă 5 ml tampon fosfat pH 4,0 (R), 5,0 ml iod 0,01 mol/l și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de substanțele absorbante de iod din 5 ml soluție-probă.

1 ml tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l corespunde la 0,372 mg substanțe absorbante de iod.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține amoxicilină (C₁₆H₁₉N₃O₅S) 20 mg/ml în hidroxid de sodiu 0,05 mol/l.

Dozare. 0,1 g amoxicilină trihidrat se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2,4 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 10,0 ml iod 0,005 mol/l, 0,12 ml acid clorhidric 1 mol/l și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de penicilinele totale din 2 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată din 0,1 g amoxicilină trihidrat (*s.r.*) și prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

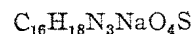
Concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_5S$) a probei se calculează ținând seama de concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_5S$) a etalonului.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

AMPICILLINUM NATRICUM

Ampicilină sodică



M_r 371,4

Ampicilina sodică este sarea de sodiu a acidului (2S, 5R, 6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-fenil-2-aminoacetamido)-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilic. Conține cel puțin 85,0% și cel mult 96,0% peniciline totale exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ raportat la substanța anhidră.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 850 μg ampicilină ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$)/mg raportată la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, foarte greu solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu ampicilină sodică (*e.n.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 2 mg ampicilină sodică se adaugă 2 mg sare de sodiu a acidului cromotrop (R) și 2 ml acid sulfuric (R). Eprubeta se introduce într-o baie de glicerol, la 150 °C și se agită din când în când; în cel mult 2 min trebuie să apară o colorație roșu-violetă și după 4 min amestecul se brunifică.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. 10 ml soluție 5,0% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie limpede și incoloră. După 4 h, o eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 8,0 — 10,0 (10% m/V) (IX.C.22).

Benzilpenicilină sodică. Cel mult 1,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: acetat de n-butil (R)-acid acetic (R)-1-butanol (R)-tampon fosfat pH 7,4 (R) (80 : 20 : 10 : 5).

Soluții de aplicat:

Soluția a : ampicilină sodică 1,0% m/V în tampon fosfat pH 7,4 (R);
Soluția b : benzilpenicilină sodică (*e.n.*) 0,010% m/V în tampon fosfat pH 7,4 (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile :

a : 10 μl soluție a (100 μg ampicilină sodică);

b : 10 μl soluție b (1 μg benzilpenicilină sodică-*e.n.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu reactivul de identificare proaspăt preparat din : 2 ml clorură de fer (III) (R) 100 g/l, 2 ml hexacianoferrat (II) de potasiu (R) 20 g/l și 6 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală corespunzătoare ampicilinei, de culoare albastră, mai apare o altă pată, cu același Rf cu al petei din dreptul punctului *b*, mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b*.

Apă. Cel mult 2,0%.

0,5 g ampicilină sodică se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține ampicilină sodică 20 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține ampicilină sodică 40 mg/ml.

Sterilitate. Ampicilina sodică trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. Peniciline totale. 0,125 g ampicilină sodică se dizolvă în 10 ml tampon fosfat pH 6,0 (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2,4 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 10,0 ml iod 0,005 mol/l și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de penicilinele totale din 2 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată din 0,125 g ampicilină sodică (*e.n.*) și prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a probei se calculează ținând seama de concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a etalonului național.

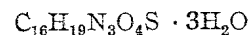
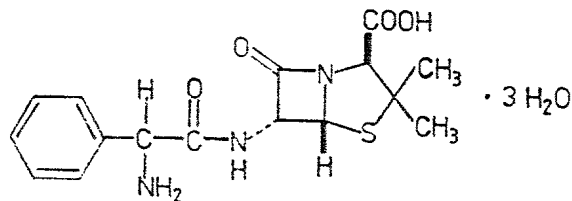
Activitatea microbiologică se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

AMPICILLINUM TRIHYDRICUM

Ampicilină trihidrat



M_r 403,5

Ampicilina trihidrat este acid (2S, 5R, 6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-fenil-2-amino-acetamido)-4-tia-1-aza-biciclo [3.2.0] heptan-2-carboxilic cu trei molecule de apă. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 102,0% $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ și cel puțin 95,0% și cel mult 101,0% peniciline totale exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ raportat la substanța anhidră.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 900 μ g ampicilină ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$)/mg raportată la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros sau cu miros slab caracteristic și cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în 150 ml apă, practic insolubilă în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu ampicilină trihidrat (*e.n.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— La 2 mg ampicilină trihidrat se adaugă 2 mg sare de sodiu a acidului cromotrop (*R*) și 2 ml acid-sulfuric (*R*). Eprubeta se introduce într-o baie de glicerol, la 150 °C și se agită din când în când; în cel mult 2 min

trebuie să apară o colorație purpurie, care apoi devine violetă și după 4 min amestecul se brunifică.

— La 10 mg ampicilină trihidrat se adaugă 1 ml apă, se agită, se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (*R*) și 6 ml apă; apare o colorație violetă.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +280^\circ$ până la $+305^\circ$ (0,25% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită; raportat la substanța anhidră) (IX.C.4).

$pH = 4,0 - 6,0$ (0,25% m/V) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor soluției preparate pentru dozarea ampicilinei, determinate la 268 nm și la 266 nm, trebuie să fie cuprins între 1,10 și 1,30 (IX.C.24.1).

Benzilpenicilină. Cel mult 1,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: acetat de n-butil (*R*)-acid acetic (*R*)-1-butanol (*R*)-tampon fosfat pH 7,4 (*R*) (80 : 20 : 10 : 5).

Soluții de aplicat:

Soluția a : ampicilină trihidrat 0,50% m/V în tampon fosfat pH 7,4 (*R*);

Soluția b : benzilpenicilină sodică (*e.n.*) 0,010% m/V în tampon fosfat pH 7,4 (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a : 20 μ l soluție a (100 μ g ampicilină trihidrat);

b : 10 μ l soluție b (1 μ g benzilpenicilină sodică-*e.n.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu reactivul de identificare proaspăt preparat din : 2 ml clorură de fer (III) (*R*) 100 g/l, 2 ml hexacianoferat (II) de potasiu (*R*) 20 g/l și 6 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*); placa se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală corespunzătoare ampicilinei, de culoare albastră, mai apare o altă pată cu același R_f cu al petei din dreptul punctului *b*, mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b*.

Apă: 12,0 – 15,0%.

0,2 g ampicilină trihidrat se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține ampicilină trihidrat 40 mg/ml în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Dozare. Ampicilină. 60 mg ampicilină trihidrat se dizolvă în apă proaspăt fiartă și răcită, se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta soluției la 268 nm.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon de ampicilină trihidrat (*e.n.*) 0,06% m/V.

Concentrația în ampicilină anhidră se calculează conform formulei:

$$c = \frac{A_p \cdot m_{e.n.} (100 - U_{e.n.}) \cdot c_{e.n.}}{A_{e.n.} \cdot m_p (100 - U_p)}$$

în care:

- c = concentrația în ampicilină anhidră a probei de analizat (% m/m);
 A_p = absorbanta soluției-probă;
 $A_{e.n.}$ = absorbanta soluției-etalon;
 m_p = masa probei luată în lucru (în grame);
 $m_{e.n.}$ = masa etalonului național luată în lucru (în grame);
 U_p = concentrația în apă a probei (% m/m);
 $U_{e.n.}$ = concentrația în apă a etalonului național (% m/m);
 $c_{e.n.}$ = concentrația în ampicilină anhidră a etalonului național (% m/m).

Peniciline totale. 0,125 g ampicilină trihidrat se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2,4 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 10,0 ml iod 0,005 mol/l și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de penicilinele totale din 2 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată din 0,125 g ampicilină trihidrat (*e.n.*) și prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a probei se calculează ținând seama de concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a etalonului național.

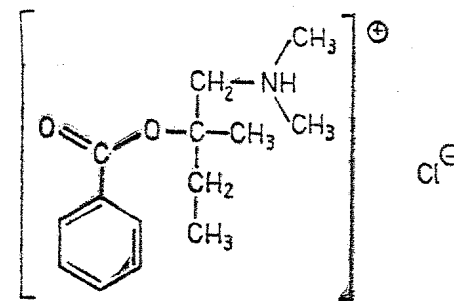
Activitatea microbiologică se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Aceiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

AMYLOCAINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de amilocaină



$C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

M_r 271,8

Sinonim: stovaină

Clorhidratul de amilocaină este clorhidrat de benzoat de 1-(dimetil-amino)-2-metil-2-butanol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat și amar, producând pe limbă o anestezie trecătoare (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool și apă, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de amilocaină se dizolvă în 2 ml apă proaspăt fiartă și răcită.

Soluția B. Soluția A se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de amilocaină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 0,1 g clorhidrat de amilocaină se dizolvă în 3 ml apă și se adaugă 0,1 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R); se formează un precipitat lăptos. Amestecul se încălzește la fierbere; după răcire se separă picături uleioase, solubile în eter.

— 0,1 g clorhidrat de amilocaină se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 4 ml acid picric 10 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă. Se formează un precipitat galben care separat, spălat și uscat la 105 °C se topește la 112 – 115 °C.

— 50 mg clorhidrat de amilocaină se dizolvă în 5 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 174 — 177 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 1 ml soluție B se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în roșu.

La 1 ml soluție B se adaugă 0,05 ml albastru de bromfenol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în albastru-violet.

Arsen. 5 ml soluție B nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfai. 10 ml soluție B nu trebuie să dea reacția pentru sulfai (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,5 g clorhidrat de amilocaină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R) prin încălzire pe baia de apă timp de 5 min. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de amilocaină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de amilocaină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g clorhidrat de amilocaină se dizolvă în 15 ml clorform (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02718 g $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

Conservare. Ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Anestezic local de suprafață.

AMYLUM

Amidon

Amylum Triticici, amidon de grâu, obținut din cariopsele plantei *Triticum aestivum* L. (*Triticum vulgare* Vill.) (Gramineae).

Amylum Maydis, amidon de porumb, obținut din cariopsele plantei *Zea mays* L. (Gramineae).

Amylum Solani, amidon de cartofi, obținut din tuberculii plantei *Solanum tuberosum* L. (Solanaceae).

Descriere. *Caractere macroscopice.* Pulbere fină, albă, fără miros și fără gust (IX.B).

Caractere microscopice

Amidon de grâu. Granule simple mici, rotunde, cu diametrul de 2 — 10 μm și granule simple mari, sferice sau lenticulare, cu diametrul de 10 — 45 μm; hilul central și stratificația concentrică invizibile sau greu vizibile; uneori, granulele prezintă o fisură longitudinală. Foarte rar, granule asociate (2—4) (IX.D.2; IX.D.3).

Amidon de porumb. Granule simple poliedrice, de 2 — 23 μm și granule simple rotunde, cu diametrul de 25 — 32 μm; hilul central constituit dintr-o cavitate distinctă sau din 2 — 5 fisuri radiale; granulele nu prezintă stratificație concentrică. Extrem de rar, granule asociate, formate din două părți alungite (IX.D.2; IX.D.3).

Amidon de cartofi. Granule simple neregulat-ovoidale, cu o extremitate mai îngustă decât cealaltă, de 30 — 100 μm și granule simple rotunde, cu diametrul de 10 — 35 μm; hilul excentric și stratificația concentrică sînt vizibile. Rar, granule asociate (2 — 4), înconjurate uneori de un înveliș comun (IX.D.2; IX.D.3).

Solubilitate. Practic insolubil în alcool și apă la o temperatură între 8 și 15 °C (IX.C.1).

Identificare. La 0,5 g amidon se adaugă 50 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 2 min; se obține un lichid cu aspect opac, albicios, cu reacție neutră sau slab acidă la hîrtia de turnesol albastră (I). După răcire se adaugă 0,05 ml iod 0,05 mol/l; apare o colorație albastră care dispăre la încălzire și reapare după răcire.

Amidon deformat. Granule de amidon fisurate și granule de amidon cu marginile corodate, cel mult urme (IX.D.2).

Părți din aceeași plantă. Fragmente de membrane celulare sau de protoplasmă, cel mult urme; puncte negre, cel mult 3/cm² (IX.D.2).

Părți din alte plante. Nu se admite prezența granulelor de amidon provenite de la o altă specie de plantă decât cea specificată pe ambalaj.

Aciditate. La 10,0 g amidon se adaugă 100 ml alcool diluat (R) în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (I), se agită timp de 1 h și se filtrează. 50 ml filtrat se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz. Volumul de hidroxid de sodiu 0,1 mol/l folosit trebuie să fie de cel mult 2 ml.

Pierdere prin uscare

Amidon de grâu. Cel mult 15,0%.

Amidon de porumb. Cel mult 15,0%.

Amidon de cartofi. Cel mult 20,0%.

1 g amidon se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 0,6%.

1 g amidon se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Contaminare microbială. Amidonul nu trebuie să conțină *Escherichia coli* și *Salmonella* sp. (IX.F.3).

Conservare. În recipiente închise etanș.

Observație. Pe recipiente se specifică natura amidonului (*Amylum Triticici*, *Amylum Maydis*, *Amylum Solani*).

ANISI AETHEROLEUM

Ulei volatil de anason

Ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din fructele mature ale plantei *Pimpinella anisum* L. (*Apiaceae*).

Uleiul volatil de anason trebuie să corespundă prevederilor de la *Aetherolea și următoarelor prevederi*:

Descriere. Lichid limpede, incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic de anason și gust dulceag. Prin răcire sub 20 °C se transformă într-o masă cristalină albă.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: toluen (R).

Soluție de aplicat: ulei volatil de anason 0,50% V/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă trebuie să apară o pată de culoare violetă, cu Rf de aproximativ 0,82 (anetol).

Pe cromatogramă mai pot să apară și alte pete.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,978 - 0,990$ (IX.C.3).

Punct de solidificare: 15 — 19 °C (IX.C.9).

Putere rotatorie: $\alpha_D^{20} = -2^\circ$ pînă la $+1^\circ$ (IX.C.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,552 - 1,560$ (IX.C.5.7).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de anason se agită cu 3 ml alcool 90°; soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. Soluția de la „Solubilitate în alcool“ trebuie să fie neutră sau slab acidă la hîrtia de turnesol albastră (I).

Fenoli. 1 ml ulei volatil de anason se dizolvă în 3 ml alcool 90° și se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație albastru-violetă sau brună.

Observație. Uleiul de anason solidificat se omogenizează prin ușoară încălzire înainte de folosire.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Carminativ; aromatizant.

ANISI VULGARIS FRUCTUS

Fruct de anason

Fructul matur al plantei *Pimpinella anisum* L. (*Apiaceae*). Conține cel puțin 2,0% V/m ulei volatil.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Fructe mici, piriforme, formate din două mericarpe care rămîn de obicei unite între ele, lungi de 2 — 5 mm, cu diametrul de 1,5 mm, cenușiu-verzui sau galben-cenușii, acoperite de peri aspri, foarte scurți, cu cîte cinci coaste subțiri, puțin proeminente, de culoare mai deschisă. La partea superioară a fructului se observă stilopodul, în formă de disc umflat care poartă resturile stilurilor, iar la bază, un peduncul subțire.

Miros caracteristic, gust dulceag, aromat, slab arzător (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a mericarpului are aspect reniform, cu cinci proeminente corespunzătoare coastelor, în care se află fasciculele libero-lemnoase. Celulele epicarpului sînt mici și prevăzute cu peri tectori scurți, arcuați, unicelulari, rar bicelulari, cu pereții îngroșați și cuticula rugoasă. Mezocarpul conține 15 — 25 canale oleifere mici, cu ulei volatil, așezate pe un singur rînd; două dintre ele sînt mai mari și dispuse pe fața comisurală, de o parte și de alta a columelei. Endocarpul, concreșcut cu tegumentul seminal, este format din celule cu aspect parchetat și conține ulei gras și druze de oxalat de calciu. Albumenul este format din celule poligonale cu pereții îngroșați, care conțin numeroase picături de ulei gras, granule de aleuronă și druze de oxalat de calciu (IX.D.2; IX.D.3).

Conium maculatum L.

— Nu se admite prezența fructelor mici fără peri, cu coastele proeminente și ondulate, cu secțiunea transversală a mericarpului pentagonală, lipsită de canale oleifere.

— La 1 g pulbere de fruct de anason se adaugă 10 ml hidroxid de potasiu 100 g/l (R) și se agită timp de 3 min; nu trebuie să se degajeze un miros neplăcut de coniină.

Hyoscyamus niger L. Nu se admite prezența semințelor brune de 1 — 2 mm, cu tegument fin punctat.

Coriandrum sativum L. Nu se admite înlocuirea cu fructe globuloase sau sferice care prezintă mericarpe de obicei unite, galbene sau galben-brune.

Carum carvi L. Nu se admite înlocuirea cu fructe care prezintă mericarpe lunguiețe, ușor arcuate și de obicei separate.

Părți din aceeași plantă. Fructe necorespunzătoare (seci, sfărîmate, brune), cel mult 1,5%; resturi de pedunculi și alte părți din plantă, cel mult 0,5% (IX.D.4).

Alte fructe aromate. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Apă. Cel mult 10,0%.

20 g pulbere de fruct de anason (IV) se antrenează cu vapori de solvenți organici (IX.C.16.2).

Cenușă. Cel mult 10,0%.

1 g fruct de anason se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 2,0% (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale“ (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Carminativ; aromatizant.

AQUA DESTILLATA

Apă distilată

H₂O

M_r 18,02

Apă distilată este apa obținută prin distilarea apei potabile care corespunde prevederilor sanitare în vigoare.

Descriere. Lichid limpede, incolor, fără miros și fără gust (IX.B).

Aciditate-alecalinitate. La 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben. La adăugarea de cel mult 0,05 ml acid clorhidric 0,01 mol/l colorația soluției trebuie să devină roz.

Amoniu. Cel mult 0,00002%.

La 50 ml apă distilată se adaugă 1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R). Se lasă în repaus timp de 5 min și se compară cu 1 ml soluție-etalon (0,01 mg ion amoniu) completată cu apă la 50 ml, la care se adaugă 1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R).

Calciu și magneziu. La 100 ml apă distilată se adaugă 2 ml tampon amoniacal pH 10,0, 50 mg eriocrom T (I) și 0,5 ml edetat disodic 0,001 mol/l; trebuie să apară o colorație albastră.

Cloruri. La 100 ml apă distilată se adaugă 0,25 ml acid nitric 100 g/l (R) și 0,25 ml nitrat de argint 20 g/l (R); timp de 15 min nu trebuie să apară opalescență.

Dioxid de carbon. 25 ml apă distilată se agită cu un volum egal de hidroxid de calciu-soluție (R) într-un cilindru cu dop rodat de 50 ml; soluția trebuie să rămână limpede timp de 1 h.

Metale grele. Cel mult 0,00001%.

100 ml apă distilată se evaporă pe baie de apă pînă la reducerea volumului la 10 ml; se prelucurează conform prevederilor de la „Controlul

limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion plumb).

Nitrați, nitriți. La 50 ml apă distilată se adaugă 15 ml acid acetic 300 g/l (R), 2 ml 1-naftilamină și acid sulfanilic (R) și 0,12 g zinc pulbere (R). Timp de 15 min nu trebuie să apară o colorație roz.

Sulfați. La 100 ml apă distilată se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 1 ml clorură de bariu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 1 h.

Substanțe reducătoare. La 100 ml apă distilată se adaugă 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 1 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l și se fierbe timp de 3 min; soluția trebuie să rămână colorată în roz.

Reziduu la evaporare. Cel mult 0,001%.

100 ml apă distilată se evaporă la siccitate pe baie de apă și reziduu obținut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Conservare. În recipiente adecvate, bine închise.

AQUA DESTILLATA AD INIECTIONABILIA

Apă distilată pentru preparate injectabile

Apă distilată pentru preparate injectabile este apa destinată preparării medicamentelor administrate pe cale parenterală, dizolvării pulberilor pentru preparate injectabile sau diluării preparatelor concentrate pentru administrare parenterală, în momentul folosirii.

Apă distilată pentru preparate injectabile se obține din apă potabilă sau din apă distilată, într-un aparat din sticlă neutră, din cuarț sau dintr-un metal potrivit. Aparatul de distilare trebuie să fie corect folosit, iar colectarea și conservarea apei distilate pentru preparate injectabile trebuie astfel făcute încît să se prevină orice fel de contaminare.

Apă distilată pentru preparate injectabile trebuie să corespundă monografiei *Aqua destillata* și următoarelor prevederi:

Aspect. Apă distilată pentru preparate injectabile trebuie să fie limpede, practic lipsită de particule în suspensie. Se procedează conform prevederilor de la monografia *Iniectionabilia*.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală apă distilată pentru preparate injectabile în care s-a dizolvat clorură de sodiu apirogenă (R) 9 g/l.

Sterilitate. Apă distilată pentru preparate injectabile folosită la prepararea pe cale aseptică a soluțiilor injectabile, la dizolvarea pulberilor pentru preparate injectabile sau la diluarea preparatelor concentrate pentru administrare parenterală trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Conservare. În recipiente de sticlă, închise etanș.

Observație. Apa distilată proaspăt preparată, obținută în laborator, este considerată apirogenă aproximativ 4 h de la colectare.

ARGENTI NITRAS

Nitrat de argint

AgNO₃ M_r 169,9

Nitratul de argint conține cel puțin 99,6% și cel mult 100,5% AgNO₃.

Descriere. Cristale incolor, translucide, cu fractură lucioasă, fără miros, cu gust metalic, apoi caustic (IX.B).

La lumină și în prezența substanțelor organice se înnegrește.

Solubilitate. Solubil în 0,6 ml apă și 30 ml alcool (IX.C.1).

Soluția A. 1,5 g nitrat de argint se dizolvă în 5 ml apă și se completează cu același solvent la 15 ml.

Identificare

— 1 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— La 0,5 ml soluție A se adaugă 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R); se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide apare un inel brun.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. 1,0 g nitrat de argint se dizolvă în 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 50 ml ciorură de sodiu 100 g/l (R), se agită și se filtrează. La 10 ml filtrat se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția se colorează în roz. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; colorația trebuie să devină galbenă.

Bismut, cupru, fier, plumb. La 5 ml soluție A se adaugă amoniac 100 g/l (R), picătură cu picătură, pînă cînd precipitatul format se dizolvă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Substanțe reducătoare, nitriți. 5 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă, se adaugă 1 ml acid nitric 100 g/l (R) și 0,05 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l; colorația roz trebuie să persiste timp de 5 min.

Dozare. 0,3 g nitrat de argint se dizolvă în 30 ml apă, se adaugă 3 ml acid nitric 250 g/l (R), 5 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică.

1 ml tiocianat de amoniu 0,1 mol/l corespunde la 0,01699 g AgNO₃.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Caustic; antiseptic.

ARGENTI PROTEINAS

Proteinat de argint

Sinonim: protargol

Conține cel puțin 7,8% și cel mult 8,3% Ag.

Descriere. Pulbere fină, aderentă, galben-brună sau brună, fără miros, cu gust amarui, metalic (IX.B); puțin higroscopică.

Solubilitate. Se dizolvă lent în 2 ml apă, solubil în glicerol, practic insolubil în alcool, clorofom și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g proteinat de argint se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Prin încălzire, proteinatul de argint se carbonizează și degajează miros de pene arse.

— 0,5 g proteinat de argint se calcinează; reziduul se răcește și se dizolvă în 5 ml acid nitric 100 g/l (R). Soluția se filtrează și se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— 0,1 g proteinat de argint se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 1 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); se formează un precipitat și soluția se colorează în violet.

Aspectul soluției. Soluția A privită prin transparentă trebuie să fie limpede, iar în lumina reflectată poate fi cel mult transparentă (IX.C.2).

Alcalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în roz.

Amoniu. 2,5 ml soluție A se diluează cu 7,5 ml apă, se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se perceapă miros de amoniac, iar hîrtia de turnesol roșie (I) umectată cu apă, menținută în vapori, nu trebuie să se albăstrească.

Săruri de argint. 0,5 g proteinat de argint se agită cu 5 ml alcool (R) timp de 1 min și se filtrează. În filtrat se adaugă 0,15 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămînă limpede.

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,5%.

0,5 g proteinat de argint se usucă la 80 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 1 g proteinat de argint se dizolvă în 10 ml apă și se adaugă, cu precauție, 10 ml acid sulfuric (R). Se răcește și se adaugă, în mici porțiuni și sub agitare, 4 g permanganat de potasiu (R) pulverizat. Se încălzește la fierbere timp de 5 min, se adaugă sulfat de fer (II)-soluție (R), picătură cu picătură, pînă se obține un lichid limpede, gălbui. Se adaugă 50 ml apă, 5 ml acid nitric 250 g/l (R), 2 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și după răcire se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație roz-roșiatică.

1 ml tiocianat de amoniu 0,1 mol/l corespunde la 0,01079 g Ag.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Observație. Soluțiile de proteinat de argint se prepară la nevoie.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

ARGENTUM COLLOIDALE

Argint coloidal

Sinonim: colargol

Conține cel puțin 70,0% Ag.

Descriere. Lamele cu luciu metalic sau pulbere granuloasă, cenușie, negru-verzuie sau albastru-închis, cu miros slab caracteristic și gust metalic (IX.B).

Solubilitate. Se dizolvă lent în apă și alcool diluat, practic insolubil în alcool și eter (IX.C.1).

Identificare

— Prin încălzire, argintul coloidal se carbonizează și degajează miros de pene arse.

— 0,2 g argint coloidal se calcinează. După răcire, reziduul se dizolvă în 5 ml acid nitric 100 g/l (R), soluția se filtrează și se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— 0,1 g argint coloidal se dizolvă în 5 ml apă și se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R); se formează un precipitat brun-închis, solubil în hidroxid de sodiu 100 g/l (R).

Aspectul soluției. 0,10 g argint coloidal se dizolvă în 100 ml apă. Soluția privită prin transparență trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Alcalinitate. Cel mult 0,45% (exprimat în hidroxid de sodiu).

1 g argint coloidal se calcinează într-un creuzet de porțelan; după răcire, reziduul se extrage de mai multe ori cu câte 10 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, până când apele de spălare nu se mai colorează în roz în prezență de fenolftaleină-soluție (I). La lichidele reunite se adaugă fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu acid sulfuric 0,05 mol/l până la incolor (microbiuretă).

1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,004 g NaOH.

Săruri de argint. 0,5 g argint coloidal se agită cu 5 ml alcool (R) timp de 1 min și se filtrează. În filtrat se adaugă 0,15 ml acid clorhidric 100 g/l (R); lichidul trebuie să rămână limpede.

Substanțe insolubile în apă. Cel mult 1,0%.

1 g argint coloidal se agită cu 50 ml apă până la dizolvare. Se lasă în repaus timp de 30 min și se filtrează printr-un creuzet filtrant în prealabil cântărit. Creuzetul filtrant cu reziduul se spală cu apă și se usucă la 100 °C până la masă constantă.

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

1 g argint coloidal se usucă la 80 °C până la masă constantă (IX.G.15).

Dozare. 0,2 g argint coloidal se dizolvă în 10 ml apă și se adaugă, cu precauție, 10 ml acid sulfuric (R). Se răcește și se adaugă, în mici porțiuni și sub agitare, 2 g permanganat de potasiu (R) pulverizat. Se încălzește la fierbere timp de 5 min, se adaugă sulfat de fer (II)-soluție (R), picătură cu picătură, până se obține un lichid limpede, gălbui. Se adaugă 50 ml apă, 5 ml acid nitric 250 g/l (R), se răcește, se adaugă 5 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l până la colorație roz-roșiatică.

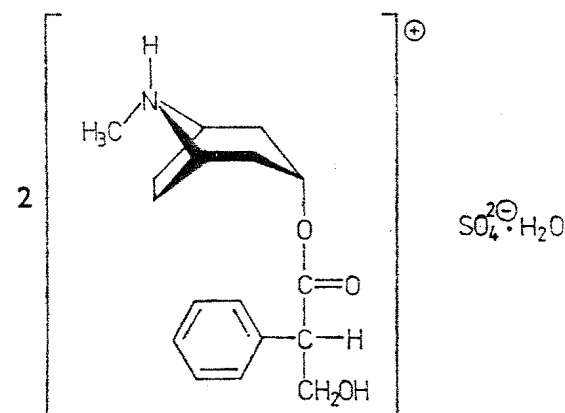
1 ml tiocianat de amoniu 0,1 mol/l corespunde la 0,01079 g Ag.

Conservare. Ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

ATROPINI SULFAS

Sulfat de atropină



$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

M_r 694,8

Sulfatul de atropină este sulfat de bis[3-(2'-fenil-3'-hidroxipropionil-oxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan] cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incolor sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B); eflorescente.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, ușor solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,50 g sulfat de atropină se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alți alcaloizi, produși secundari“, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata sulfatului de atropină (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— 1 mg sulfat de atropină se dizolvă în 0,25 ml acid nitric fumans (*R*) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; după răcire, reziduu, de culoare galbenă, se dizolvă în 2 ml acetonă (*R*) și se adaugă 0,1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool; apare o colorație violetă.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (*R*); se formează un precipitat alb.

Punct de topire: 188 — 195 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -0,6^\circ$ pînă la $+0,2^\circ$ (soluția A) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 4 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,0 — 5,7.

4 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml (IX.C.22).

Apoatropină, beladonină. La 1 ml soluție A se adaugă 0,1 ml amoniac 100 g/l (*R*); se formează un precipitat alb care trebuie să se dizolve în 2 ml apă; soluția obținută trebuie să fie limpede.

Alți alcaloizi, produși secundari. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: acetonă (*R*)-apă-amoniac concentrat (*R*) (90 : 7 : 3).

Soluții de aplicat:

Soluția a: sulfat de atropină 2,0% m/V în metanol (*R*);

Soluția b: sulfat de atropină (*s.r.*) 2,0% m/V în metanol (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (200 μg sulfat de atropină);

b: 10 μl soluție b (200 μg sulfat de atropină-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă în etuvă, la 105 °C timp de 15 min. După răcire, se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (*R*).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, în afara petei corespunzătoare sulfatului de atropină, cu *Rf* de aproximativ 0,50, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare: 2,5 — 4,0%.

0,5 g sulfat de atropină se usucă la 120 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g sulfat de atropină se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 0,6 g sulfat de atropină se dizolvă, dacă este necesar, prin încălzire la aproximativ 40 °C, în 5 ml acid acetic anhidru (*R*), se adaugă 40 ml anhidridă acetică (*R*) și 0,5 ml 1-naftolbenzeină în acid acetic anhidru (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație verde.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,06768 g $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, *Venenum*.

Acețiune farmacologică și întrebuințări. Anticolinergic, folosit ca anti-spastic și în intoxicația cu organofosforice.

AURANTII PERICARPIUM

Coajă de portocală

Pericarpul fructului matur al arborelui *Citrus aurantium L. var. amara* (*Citrus aurantium L. ssp. aurantium*) și/sau *Citrus aurantium L. var. dulcis* (*Citrus sinensis (L.) Osbeck*) (*Rutaceae*), parțial curățat de partea interioară albă și uscat după recoltare. Conține cel puțin 1,0% V/m ulei volatil.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Fragmente neregulate, recurbate sau fișii spiralate, cu suprafața exterioară roșu-brună la *var. amara* și portocalie la *var. dulcis*, mamelonată datorită pungilor secretoare și cu suprafața interioară alb-gălbuie.

Miros plăcut, aromă, gust pronunțat amar la *var. amara* și mai slab amar la *var. dulcis* (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă o epidermă cu celule înguste, poligonale, cu stomate mici puțin proeminente și un parenchim cortical format din celule cu pereții ușor îngroșați, dintre care unele conțin cristale de oxalat de calciu și conglomerate amorfe sau sferocristale de hesperidozidă. În parenchim sînt localizate pungile secretoare mari, de formă ovală sau rotundă, cu ulei volatil (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. Secțiunea transversală se aduce pe o lamă de microscop, se adaugă 2 — 3 picături de dicromat de potasiu 50 g/l (*R*) și se încălzește ușor, trecînd lama repede, de 2 — 3 ori, prin flacăra unui bec de gaz; preparatul se colorează în brun la *var. amara* și rămîne neschimbat la *var. dulcis*.

Apă. Cel mult 9,0%.

20 g coajă de portocală se antrenează cu vapori de solvenți organici (IX.C.16.2).

Cenușă. Cel mult 7,0%.

1 g coajă de portocală se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale” (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

BALSAMUM PERUVIANUM

Balsam de Peru

Oleorășină obținută prin incizii în scoarța arborelui *Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *pereirae* (Royle) Boillon (*Myroxylon peruvianum* L. fil.) (Fabaceae). Conține cel puțin 50,0% cinameină.

Descriere. Lichid viscos, brun-roșiatic, transparent în strat subțire, cu miros caracteristic aromat și gust amar, înțepător (IX.B).

În contact cu aerul nu trebuie să devină lipicios, să separe cristale sau să se întărească.

Solubilitate. Solubil în acid acetic, alcool absolut și cloroform, puțin solubil în uleiuri grase, parțial solubil în benzen, disulfură de carbon și eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare. La 1 g balsam de Peru se adaugă 20 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 1 min și se filtrează fierbinte. După răcire se formează cristale care se separă prin filtrare; la filtrat se adaugă 1 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R) și se încălzește; se percepe un miros caracteristic de migdale amare.

Densitate relativă: 1,140 — 1,170 (IX.C.3).

Indice de saponificare al cinameinei: 235 — 255.

Se procedează conform prevederilor de la „Indice de saponificare” (IX.C.5.7), luînd în lucru 0,7 g reziduu obținut la „Dozare”.

Alcool. 3 g balsam de Peru se încălzesc într-o eprubetă acoperită cu un tampon de vată în care se află un cristal de fucsină bazică (R); tamponul de vată nu trebuie să se coloreze în roșu.

Balsam artificial. 1 g balsam de Peru se agită cu 1 ml alcool 90°; se obține o soluție limpede. Se mai adaugă încă 8 ml alcool 90°; soluția trebuie să se tulbure imediat.

Benzaldehidă, terebentină. 2 g balsam de Peru se agită cu 10 ml eter de petrol (R) și se filtrează; filtratul trebuie să fie incolor sau slab gălbui. 4 ml filtrat se aduc într-o capsulă de porțelan și eterul de petrol se îndepărtează pe baia de apă la aproximativ 70 °C; reziduu trebuie să fie solid și nu trebuie să aibă miros de benzaldehidă sau de terebentină.

Colofoniu. 4 ml din filtratul obținut la „Benzaldehidă, terebentină” se agită cu 4 ml acetat de cupru (II) (R) 1 g/l timp de 1 min; stratul eteric nu trebuie să se coloreze în verde sau în albastru.

Uleiuri grase. 1 g balsam de Peru se agită cu o soluție preparată din 3,5 g cloral hidrat (R) și 2 ml apă; trebuie să se obțină o soluție limpede.

Dozare. 2 g balsam de Peru se agită cu 60 ml eter (R) și 20 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, într-o pîlnie de separare; soluția alcalină separată se aduce într-o altă pîlnie de separare, iar stratul eteric se mai agită cu 10 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. Soluțiile alcaline reunite se agită cu 20 ml eter (R) care se adaugă la soluția eterică. Soluția eterică se spală de două ori cu cîte 10 ml apă care se îndepărtează și se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), într-un balon de distilare, în prealabil cîntărit. Se distilează în baia de apă la aproximativ 45 °C, pînă la sicitate. Balonul cu reziduu se usucă la 105 °C timp de 30 min, se răcește în exsicator și se cîntărește.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Ațiune farmacologică și întrebunțări. Scabidic; cicatrizant.

BALSAMUM TOLUTANUM

Balsam de Tolu

Oleorășină obținută prin incizii în scoarța arborelui *Myroxylon balsamum* (L.) Harms. var. *genuinum* Baillon (Fabaceae).

Descriere. În stare proaspătă, balsamul de Tolu are o consistență moale. Cu timpul se întărește și se prezintă ca o masă solidă, dură, friabilă, strălucitoare în fractură, de culoare brună, brun-gălbui sau brun-roșiatică, transparentă în strat subțire. Miros plăcut, aromat, de vanilie, gust acru-amărui (IX.B).

Se înmoaie la 30 °C și se topește la 60 — 65 °C.

Solubilitate. Solubil în acetona, alcool absolut, cloroform și soluții de hidroxizi alcalini, puțin solubil în eter, greu solubil în disulfură de carbon și eter de petrol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g balsam de Tolu se dizolvă în 10 ml alcool (R).

Identificare

— La 4 ml soluție A se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde-brună.

— La 4 ml soluție A se adaugă 0,15 ml floroglucinol-soluție (R); apare o colorație roșu-vișinie.

— Un fragment de balsam de Tolu, examinat la microscop între două lame încălzite, prezintă numeroase cristale de acid cinamic (IX.D.3).

— La 0,5 g balsam de Tolu se adaugă 5 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 1 min și se filtrează fierbinte; la filtrat se adaugă 30 mg

permanganat de potasiu (*R*) și se încălzește; se percepe un miros caracteristic de migdale amare.

Indice de aciditate: 112 — 168 (IX.C.5.1).

Indice de saponificare: 160 — 220 (IX.C.5.7).

Colofoniu. La 1 g balsam de Tolu pulverizat se adaugă 10 ml eter de petrol (*R*) și se încălzește la fierbere în baia de apă la aproximativ 50 °C, la reflux, timp de 5 min. După răcire, amestecul se filtrează; la filtrat se adaugă 5 ml acetat de cupru (II) (*R*) 1 g/l și se agită timp de 1 min. Stratul eteric nu trebuie să se coloreze în verde sau în albastru.

Substanțe insolubile în alcool 90°. Cel mult 5,0%.

1 g balsam de Tolu pulverizat se dizolvă în 25 ml alcool 90°, prin încălzire la fierbere în baia de apă, la reflux. Soluția se filtrează printr-un filtru în prealabil cîntărit. Reziduul și filtrul se spală cantitativ cu mici porțiuni de alcool 90°. Filtrul cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Cenușă. Cel mult 1,0%.

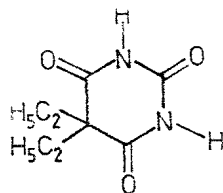
2 g balsam de Tolu se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Expectorant; antispastic.

BARBITALUM

Barbital



$C_8H_{12}N_2O_3$

M_r 184,2

Sinonim: veronal

Barbitalul este 5,5-dietil-2,4,6-(1H,3H,5H)-pirimidintrionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_8H_{12}N_2O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 10 ml alcool, 40 ml eter, 75 ml cloroform și 170 ml apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini.

Soluția A. La 0,5 g barbital se adaugă 25 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 2 min; după răcire se filtrează și soluția filtrată se completează cu apă la 25 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu barbital (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 20 mg barbital se dizolvă în 5 ml alcool (*R*), se adaugă 0,25 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (*R*) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (*R*); apare o colorație violetă.

— 50 mg barbital se dizolvă în 4 ml acid sulfuric (*R*); peste soluție se suprapune 1 ml formaldehidă (*R*) și se încălzește în baia de apă timp de 1 — 2 min. La zona de contact a celor două lichide nu trebuie să apară un inel colorat sau fluorescent (deosebire de amobarbital, fenobarbital și ciclobarbital).

Punct de topire: 189 — 191 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-talon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

5-etil-2,4,6-(1H,3H,5H)-pirimidintrionă. La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (*I*); soluția nu trebuie să se coloreze în roșu.

Substanțe organice neutre și bazice. Cel mult 0,2%.

1 g barbital se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, într-o pîlnie de separare, se adaugă 5 ml apă și se agită cu 25 ml eter (*R*) timp de 1 min; stratul eteric se spală de trei ori cu câte 5 ml apă, se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (*R*), într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită, se îndepărtează eterul, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,25 g barbital se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (*R*); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,15 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g barbital se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g barbital se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g barbital se dizolvă în 30 ml dimetilformamidă (*R*) în prealabil neutralizată la albastru de timol în dimetilformamidă (*I*) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01842 g $C_8H_{12}N_2O_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ; hipnotic.

BARBITALUM NATRICUM

Barbital sodic

$C_8H_{11}N_2NaO_3$ M_r 206,2

Sinonime: veronal sodic, medinal

Barbitalul sodic este sarea de sodiu a 5,5-dietil-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-pirimidintrionei. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_8H_{11}N_2NaO_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar și slab leșios (IX.B).

La aer se carbonatează.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, foarte puțin solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g barbital sodic se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 3 ml acid acetic 300 g/l (R) și se încălzește la fierbere; după răcire se filtrează și soluția filtrată se completează la 25 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu barbital (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 50 mg barbital sodic se dizolvă în 1 ml apă, se adaugă 0,25 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (R) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); apare o colorație violetă.

— Precipitatul obținut la prepararea soluției A, spălat cu apă și uscat la 105 °C, se topește la 189 — 191 °C.

— 50 mg barbital sodic se dizolvă în 4 ml acid sulfuric (R); peste soluție se suprapune 1 ml formaldehidă (R) și se încălzește în baia de apă timp de 1 — 2 min. La zona de contact a celor două lichide nu trebuie să apară un inel colorat sau fluorescent (deosebire de amobarbital sodic, ciclobarbital și fenobarbital sodic).

— Prin calcinare se obține un reziduu care, umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R), produce efervescentă și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. 1,0 g barbital sodic se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice neutre și baze. Cel mult 0,2%.

1 g barbital sodic se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, într-o pînă de separare, se adaugă 5 ml apă și se agită cu 25 ml eter (R) timp de 1 min; stratul eteric se spală de trei ori cu câte 5 ml apă, se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită, se îndepărtează eterul, iar reziduu obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,25 g barbital sodic se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,15 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g barbital sodic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g barbital sodic se dizolvă în 20 ml metanol (R), se adaugă albastru de timol-soluție (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roz.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02062 g $C_8H_{11}N_2NaO_3$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ; hipnotic.

BARII SULFAS

Sulfat de bariu

$BaSO_4$ M_r 233,4

Descriere. Pulbere fină, albă, grea, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Foarte greu solubil în acizi și în soluții de hidroxizi alcalini, practic insolubil în apă și în solvenți organici (IX.C.1).

Soluția A. La 10,0 g sulfat de bariu se adaugă 45 ml apă și 5 ml acid acetic (R) și se încălzește la fierbere, sub agitare, timp de 5 min; după răcire se filtrează și soluția filtrată se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 0,5 g sulfat de bariu se adaugă 10 ml carbonat de sodiu 100 g/l (R), se încălzește la fierbere timp de 2 min și se filtrează; filtratul se acidulează cu acid clorhidric (R) și se adaugă 0,25 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

— Reziduul de pe filtru se spală cu apă, se dizolvă în acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează; filtratul colorează flacăra în verde-gălbui. La filtrat se adaugă 0,2 ml acid sulfuric 100 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aciditate-alecalinitate. La 5,0 g sulfat de bariu se adaugă 20 ml apă proaspăt fiartă, se agită, se încălzește pe baia de apă timp de 5 min și se filtrează. După răcire, la 10 ml filtrat se adaugă 0,05 ml albastru de bromtimol-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,01 mol/l sau cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; la titrare trebuie să se folosească cel mult 0,5 ml.

Arsen. 5,0 g sulfat de bariu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

0,5 g sulfat de bariu se agită timp de 5 min cu 10 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C și se filtrează. 2 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,006%.

La 2,0 g sulfat de bariu se adaugă 10 ml apă și 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește la fierbere și se filtrează. 5 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfai solubili. Cel mult 0,1%.

0,5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Fosfați. La 2,0 g sulfat de bariu se adaugă 10 ml acid nitric 100 g/l (R), se încălzește la fierbere și după răcire se filtrează. La filtrat se adaugă 5 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R); nu trebuie să se formeze un precipitat galben timp de 1 h.

Săruri solubile de bariu, carbonat de bariu. 12,5 ml soluție A se evaporă la sicitate pe baia de apă; reziduul se agită cu 10 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C și se filtrează; la filtrat se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); lichidul trebuie să rămână limpede timp de 1 h.

Sulfuri. 10,0 g sulfat de bariu se agită cu 30 ml apă, se adaugă 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 1 min, într-un flacon acoperit cu o hîrtie de filtru umectată cu acetat de plumb (II) 50 g/l (R); hîrtia nu trebuie să se coloreze în brun sau în negru.

Sulfuri, sulfiți și alte substanțe reducătoare. 1,0 g sulfat de bariu se agită cu 10 ml apă, se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,1 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l; colorația roz nu trebuie să dispară complet timp de 10 min.

Grad de finețe. 5,0 g sulfat de bariu se introduce într-un cilindru gradat de 50 ml (cu lungimea gradației de 14 cm), se adaugă apă pînă la diviziunea 50, se agită energic timp de 1 min și se lasă în repaus timp

de 15 min; suspensia de sulfat de bariu nu trebuie să scadă sub gradația corespunzătoare la 18 ml.

Observație. Cînd se prescrie „sulfat de bariu“ nu se admit prescurtări, pentru a nu se confunda cu sulfura de bariu care este toxică.

Acțiune farmaceutică și întrebuințări. Substanță de contrast radiologic.

BELLADONNAE FOLIUM

Frunză de mătrăgună

Sinonim: frunză de beladonă

Frunza plantei *Atropa belladonna* L. (Solanaceae), cu sau fără vîrfuri tulpinale, uscată după recoltare. Conține cel puțin 0,3% alcaloizi totali exprimați în hiosciamină (C₁₇H₂₃NO₃).

Descriere. *Caractere macroscopice.* Frunze subțiri, ovate, alungit ovate sau eliptice, acuminate, ușor îngustate spre bază într-un pețiol scurt sau aproape sesile, cu marginile întregi, lungi de 5 — 22 cm și late de 3 — 11 cm, cu fața superioară verde pînă la verde-brun și fața inferioară mai deschisă la culoare. Frunzele tinere prezintă peri pe ambele fețe; frunzele bătrîne au peri mai rari, numai de-a lungul nervurilor. Nervurile secundare traversează limbul pînă la marginea acestuia; nervurile terțiare formează o rețea de ochiuri. Între nervurile frunzelor se observă la lupă celule cu nisip microcristalin de oxalat de calciu, sub formă de puncte întunecate prin transparență și puncte clare prin reflexie. Vîrfuri tulpinale cu frunze, lungi de cel mult 10 cm.

Miros slab, caracteristic, gust ușor amar, neplăcut (toxic) (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă spre exterior cele două epiderme, formate din celule cu pereții sinuoși, cu cuticula fin striată. Stomatele, de tip anizocitic, sînt mai numeroase pe fața inferioară. Perii tectori sînt lungi, pluricelulari, cu pereții subțiri și netezi sau ușor punctați; perii glandulari, în formă de măciucă, au un picior pluricelular, mai rar unicelular, și o glandă unicelulară sau pluricelulară. Parenchimul palisadic este format dintr-un singur strat de celule. În parenchimul lacunar se găsesc celule mari, cenușii, pline cu nisip microcristalin de oxalat de calciu. În nervura principală, foarte proeminentă pe fața inferioară, se găsește un fascicul libero-lemnos bicolateral.

Pulberea, de culoare verde sau verde-brună, prezintă celule epidermice cu cuticula fin striată și pereții sinuoși, stomate de tip anizocitic, fragmente de vase, celule cu nisip microcristalin de oxalat de calciu și fragmente de peri tectori și glandulari (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alți alcaloizi“, în dreptul benzii *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata hiosciaminei (*s.r.*) din dreptul benzii *b*.

— La 0,6 g pulbere de frunză de mătrăgună se adaugă 10 ml acid sulfuric 0,05 mol/l, se agită timp de 5 min și se filtrează într-o pîlnie de separare. La filtrat se adaugă 1 ml amoniac concentrat (*R*) și 10 ml eter (*R*) și se agită. Stratul eteric separat se aduce într-o capsulă de porțelan și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 0,15 ml acid nitric fumans (*R*) și se evaporă la sicitate pe baia de apă; după răcire, reziduul se dizolvă în 2 ml acetonă (*R*) și se adaugă 0,05 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (*R*); apare o colorație violetă.

Phytolacca americana L., Phytolacca esculenta Van Houtte. Nu se admite înlocuirea cu frunze care conțin rafidii de oxalat de calciu.

Părți din aceeași plantă. Frunze brunificate sau înnegrite, cel mult 4,0%; alte părți din plantă, cel mult 3,0%; fragmente de frunze care trec prin sita V, cel mult 4,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Alți alcaloizi. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: acetonă(*R*)-apă-amoniac concentrat (*R*) (90 : 7 : 3).

Soluții de aplicat:

Soluția a: La 0,60 g pulbere de frunză de mătrăgună (*VI*) se adaugă 15 ml acid sulfuric 0,05 mol/l, se agită timp de 15 min, într-un flacon cu dop rodat și se filtrează într-o pîlnie de separare. Flaconul și filtrul se spală cu 5 ml acid sulfuric 0,05 mol/l. La filtrat se adaugă 1 ml amoniac concentrat (*R*) și se agită apoi de două ori cu câte 10 ml eter (*R*). Dacă este necesar se centrifughează. După separare, straturile eterice reunite se usucă pe sulfat de sodiu anhidru (*R*) într-un flacon cu dop rodat și se filtrează cantitativ prin spălarea flaconului și a filtrului cu mici porțiuni de eter (*R*). Soluția eterică se evaporă la sicitate în baia de apă la aproximativ 45 °C. Reziduul se dizolvă în 0,5 ml metanol (*R*).

Soluția b: bromhidrat de hiosciamină (*s.r.*) 0,450% m/V în metanol (*R*);

Soluția c: bromhidrat de scopolamină (*s.r.*) 0,030% m/V în metanol (*R*);

Soluția d: sulfat de atropină (*s.r.*) 0,450% m/V în metanol (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică, sub formă de benzi cu lungimea de 20 mm și cu lățimea de 3 — 4 mm, soluțiile:

a: 20 μl soluție a;

b: 20 μl soluție b (90 μg bromhidrat de hiosciamină—*s.r.*);

c: 20 μl soluție c (6 μg bromhidrat de scopolamină—*s.r.*);

d: 20 μl soluție d (90 μg sulfat de atropină—*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate și se usucă în etuvă, la 105 °C, timp

de 15 min. După răcire se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (*III*) de potasiu pentru cromatografie (*R*) pînă la apariția petelor portocaliu-roșcate.

Pe cromatogramă, în dreptul benzii *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare hiosciaminei, cu Rf de aproximativ 0,30, mai pot să apară următoarele pete:

— o pată cu același Rf, de aproximativ 0,85, cu al petei scopolaminei din dreptul benzii *c*;

— alte pete, a căror intensitate a colorației trebuie să fie foarte slabă.

Placa cromatografică se usucă la aer (aproximativ 24 h) și se pulverizează uniform cu nitrit de sodiu-soluție (*R*) pînă cînd stratul adsorbant, bine umectat, devine transparent. Se lasă la temperatura camerei timp de 5 min și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul benzii *a*, pata corespunzătoare hiosciaminei trebuie să-și schimbe culoarea din portocaliu-roșcat în brun, asemănător colorației petei hiosciaminei din dreptul benzii *b* și nu în verzui, asemănător colorației petei atropinei din dreptul benzii *d*. Pe cromatogramă, în dreptul benzii *a*, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g frunză de mătrăgună se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 16,0%.

1 g frunză de mătrăgună se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric diluat 100 g/l. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

Dozare. 10 g pulbere de frunză de mătrăgună (*VI*) se umectează uniform cu un amestec format din 5 ml amoniac concentrat (*R*) 170 g/l, 10 ml alcool (*R*) și 30 ml eter (*R*). Amestecul se lasă la macerat într-un pahar de laborator acoperit, timp de 12 h, apoi se aduce cantitativ într-un cartuș de hîrtie de filtru și se extrage cu eter (*R*) într-un aparat de extracție continuă, timp de 4 h. Soluția eterică se aduce cantitativ într-o pîlnie de separare și se agită de trei ori cu câte 20 ml acid sulfuric 0,25 mol/l. Soluțiile apoase acide reunite în altă pîlnie de separare se alcalinizează cu amoniac concentrat (*R*) 170 g/l pînă la pH 9,0 — 10,0 și se agită de trei ori cu câte 30 ml cloroform (*R*), filtrînd de fiecare dată printr-un filtru cu sulfat de sodiu anhidru (*R*), într-un balon de distilare. Soluțiile cloroformice reunite se distilează pe baia de apă pînă la sicitate. Balonul cu reziduu se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 1 h. După răcire, reziduu se dizolvă în 5 ml cloroform (*R*), se adaugă 20,0 ml acid sulfuric 0,01 mol/l și se încălzește pe baia de apă pînă la îndepărtarea cloroformului. După răcire, se adaugă 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 0,1 ml roșu de metil-soluție (*I*) și excesul de acid sulfuric, 0,01 mol/l se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml acid sulfuric 0,01 mol/l corespunde la 0,00578 g $C_{17}H_{23}NO_3$.

Conservare. Ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Observații. Cînd se prescrie *Belladonnae folium* se folosește pulbere de frunză de mătrăgună.

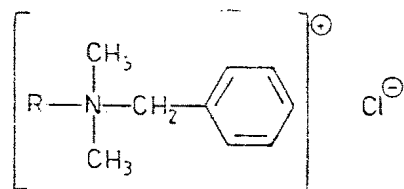
Dacă pulberea de frunză de mătrăgună conține mai mult de 0,3% alcaloizi totali, aceasta se diluează cu lactoză la concentrația de 0,3%.

Concentrația în alcaloizi totali a pulberii de frunză de mătrăgună se verifică anual.

Aețiune farmacologică și întrebuințări. Anticolinergic, folosit ca anti-spastic.

BENZALKONII CHLORIDUM

Clorură de benzalconiu



Clorura de benzalconiu este un amestec de cloruri de alchil-benzil-dimetil-amoniu în care R reprezintă gruparea alchil (C_8H_{17} — $C_{18}H_{37}$), proporția compuşilor omologi $C_{12}H_{25}$ și $C_{14}H_{29}$ fiind în majoritate. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{22}H_{40}ClN$ (M_r 354,0) raportat la substanța anhidră.

Deseriere. Pulbere amorfă sau masă cristalină, transparentă sau masă cu aspect gelatinos, albă sau slab gălbuie, fără miros sau cu miros caracteristic aromat și cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte solubilă în alcool și apă, ușor solubilă în acetonă, cloroform și glicerol, foarte puțin solubilă în benzen, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorură de benzalconiu se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— 1 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml; prin agitare se produce o spumă abundentă.

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,1% m/V prezintă trei maxime: la 256 nm, la 262 nm și la 268 nm (IX.C.24.1).

— 0,2 g clorură de benzalconiu se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R), se adaugă 0,1 g nitrat de sodiu (R) și se încălzește timp de 5 min pe baia de apă. Se răcește, se diluează cu apă la 10 ml, se adaugă 0,5 g zinc (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 5 min. La 2 ml soluție se adaugă 1 ml nitrit de sodiu-soluție (R), se răcește în baia de gheață și se adaugă 3 ml 2-naftol-soluție (R); apare o colorație roșu-portocalie.

— La 1 ml soluție A se adaugă 2 ml alcool (R), 0,5 ml acid nitric 100 g/l (R) și 1 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Aspectul soluției. Soluția A după 6 h de la preparare trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă și fără particule insolubile (IX.C.2).
pH = 6,0 — 7,5 (soluția A) (IX.C.22).

Amine libere și amoniac. 0,1 g clorură de benzalconiu se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 3 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l; nu trebuie să se formeze un precipitat. Se încălzește la fierbere; nu trebuie să se perceapă miros de amine, iar vaporii degajați nu trebuie să schimbe în albastru culoarea hîrtiei de turnesol roșie (I).

Apă. Cel mult 15,0%.

0,1 g clorură de benzalconiu se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 2,0%.

0,5 g clorură de benzalconiu se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g clorură de benzalconiu se dizolvă în 10 ml acid acetic (R), se adaugă 5 ml anhidridă acetică (R), 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,2 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

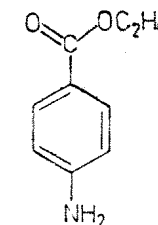
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03540 g $C_{22}H_{40}ClN$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Aețiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

BENZOCAINUM

Benzocaină



$C_9H_{11}NO_2$

M_r 165,2

Sinonime: p-aminobenzoat de etil, anestezină

Benzocaina este p-aminobenzoat de etil. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_9H_{11}NO_2$.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar, producând pe limbă o anestezie trecătoare (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool, cloroform și eter, puțin solubilă în uleiuri grase, foarte puțin solubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g benzocaină se dizolvă în 18 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu benzocaină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în alcool (R) prezintă două maxime: la 221 nm și la 294 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg benzocaină se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se răcește la aproximativ 10 °C, se adaugă 0,15 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 3 ml 2-naftol-soluție (R); se formează un precipitat roșu-portocaliu.

— La 0,1 g benzocaină se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,5 ml iod 0,05 mol/l și se încălzește; se formează iodoform cu miros caracteristic.

Punct de topire: 88 — 92 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. 5 ml soluție A se completează cu apă la 10 ml și se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Arsen. 0,5 g benzocaină nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziudul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Cocaină, procaină. La 50 mg benzocaină se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 5 ml apă și 0,1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,5 g benzocaină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Reziudul prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g benzocaină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g benzocaină se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 1 mol/l, se adaugă 10 ml apă, 1 g bromură de potasiu (R), tropeolină 00 (I) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l până la colorație slab gălbuie.

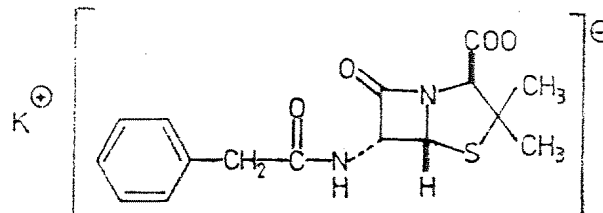
1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01652 g C₉H₁₁NO₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmaceutică și întrebuințări. Anestezic de contact.

BENZYLPENICILLINUM KALICUM

Benzilpenicilină potasică



C₁₆H₁₇KN₂O₄S

M_r 372,5

Benzilpenicilina potasică este sarea de potasiu a acidului (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-fenilacetamido-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilic, obținută din anumite tulpini de *Penicillium notatum*, din alte microorganisme înrudite sau preparată prin alte metode. Conține cel puțin 90,0% și cel mult 100,5% C₁₆H₁₇KN₂O₄S și cel puțin 95,0% și cel mult 101,0% peniciline totale exprimate în C₁₆H₁₇KN₂O₄S raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 1 530 U.I. benzilpenicilină (C₁₆H₁₈N₂O₄S)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, cu miros slab, caracteristic și gust amar (IX.B); higroscopică.

Cristalinitate. Cristalele examinate la microscopul polarizant (suspensie în parafină lichidă) prezintă birefrință.

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, practic insolubilă în cloroform, eter, parafină lichidă și uleiuri grase (IX.C.1).

Soluția A. 0,45 g benzilpenicilină potasică se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 15 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu benzilpenicilină potasică (e.n.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 1 ml soluție A se diluează cu 2 ml apă, se adaugă 0,1 g clorhidrat de hidroxilamină (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l. După 5 min se adaugă 1,1 ml acid clorhidric 1 mol/l și 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în violet.

Putere rotatorie specifică: [α]_D²⁰ = +270° până la +300° (2% m/V în apă; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să se mențină limpede și incoloră timp de 4 h (IX.C.2).

pH = 5,5 — 7,5 (soluția A) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Absorbanțele unei soluții 0,188% m/V determinate la 280 nm și la 325 nm trebuie să fie de cel mult 0,10.

Diferența dintre absorbanțele unei soluții 0,188% m/V determinate la 264 nm și la 280 nm trebuie să fie de cel puțin 0,72 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g benzilpenicilină potasică se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține benzilpenicilină potasică 20 000 U.I./ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține benzilpenicilină potasică 10 000 U.I./ml.

Sterilitate. Benzilpenicilina potasică trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. Benzilpenicilină potasică. 0,188 g benzilpenicilină potasică se dizolvă în apă, se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanțele soluției la 264 nm și la 280 nm.

În paralel, se determină absorbanțele unei soluții-etalon de benzilpenicilină potasică (e.n.) 0,188% m/V.

Concentrația în benzilpenicilină potasică se calculează conform formulei :

$$c = \frac{(A_{p264} - A_{p280}) \cdot m_{e.n.} \cdot (100 - U_{e.n.}) \cdot c_{e.n.}}{(A_{e.n.264} - A_{e.n.280}) \cdot m_p \cdot (100 - U_p)}$$

în care :

c = concentrația în benzilpenicilină potasică a probei de analizat (% m/m);

A_{p264} , A_{p280} = absorbanțele soluției-probă la 264 nm și la 280 nm;

$A_{e.n.264}$, $A_{e.n.280}$ = absorbanțele soluției-etalon la 264 nm și la 280 nm;

m_p = masa probei luată în lucru (în grame);

$m_{e.n.}$ = masa etalonului național luată în lucru (în grame);

U_p = pierderea prin uscare a probei (% m/m);

$U_{e.n.}$ = pierderea prin uscare a etalonului național (% m/m);

$c_{e.n.}$ = concentrația în benzilpenicilină potasică a etalonului național (% m/m).

Peniciline totale. 0,125 g benzilpenicilină potasică se dizolvă în tampon fosfat pH 6,0 (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate (soluția-probă). La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2,4 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 10,0 ml iod 0,005 mol/l și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis.

Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de penicilinele totale din 2 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată din 0,125 g benzilpenicilină potasică (e.n.) prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$) a probei se calculează ținînd seama de concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$) a etalonului național.

Activitatea microbiologică se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

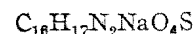
Termostabilitate. 0,12 g benzilpenicilină potasică se ține la 105 °C timp de 96 h, apoi se dozează conform prevederilor de la „Benzilpenicilină sodică“. Substanța nu trebuie să piardă mai mult de 10% din conținutul inițial în peniciline totale.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

BENZILPENICILLINUM NATRICUM

Benzilpenicilină sodică



M_r 356,4

Benzilpenicilina sodică este sarea de sodiu a acidului (2S, 5R, 6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-fenilacetamido-4-tia-1-aza-biciclo [3.2.0] heptan-2-carboxilic, obținută din anumite tulpini de *Penicillium notatum*, din alte microorganisme înrudite sau preparată prin alte metode. Conține cel puțin 90,0% și cel mult 100,5% $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ și cel puțin 96,0% și cel mult 101,0% peniciline totale exprimate în $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 1 600 U.I. benzilpenicilină ($C_{16}H_{18}N_2O_4S$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, cu miros slab, caracteristic și gust amar (IX.B); higroscopică.

Cristalinitate. Cristalele examinate la microscopul polarizant (suspensie în parafină lichidă) prezintă birefringență.

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, practic insolubilă în cloroform, eter, parafină lichidă și uleiuri grase (IX.C.1).

Soluția A. 0,45 g benzilpenicilină sodică se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 15 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu benzilpenicilină sodică (*e.n.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 1 ml soluție A se diluează cu 2 ml apă, se adaugă 0,1 g clorhidrat de hidroxilamină (*R*) și 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l. După 5 min se adaugă 1,1 ml acid clorhidric 1 mol/l și 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*); apare o colorație roșu-violetă.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (*R*) colorează flacăra în galben.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +270^\circ$ pînă la $+300^\circ$ (2% m/V în apă; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să se mențină limpede și incoloră timp de 4 h (IX.C.2).

pH = 5,5 – 7,5 (soluția A) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Absorbanțele unei soluții 0,18% m/V determinate la 280 nm și la 325 nm trebuie să fie de cel mult 0,10.

Diferența dintre absorbbanțele unei soluții 0,18% m/V determinate la 264 nm și la 280 nm trebuie să fie de cel puțin 0,76 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g benzilpenicilină sodică se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține benzilpenicilină sodică 20 000 U.I./ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține benzilpenicilină sodică 10 000 U.I./ml.

Sterilitate. Benzilpenicilina sodică trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Benzilpenicilină sodică. 0,18 g benzilpenicilină sodică se dizolvă în apă, se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbbanțele soluției la 264 nm și la 280 nm.

În paralel, se determină absorbbanțele unei soluții-etalon de benzilpenicilină sodică (*e.n.*) 0,18% m/V.

Concentrația în benzilpenicilină sodică se calculează conform formulei:

$$c = \frac{(A_{p264} - A_{p280}) \cdot m_{e.n.} \cdot (100 - U_{e.n.}) \cdot c_{e.n.}}{(A_{e.n.264} - A_{e.n.280}) \cdot m_p \cdot (100 - U_p)}$$

în care:

c = concentrația în benzilpenicilină sodică a probei de analizat (% m/m);

A_{p264} , A_{p280} = absorbbanțele soluției-probă la 264 nm și la 280 nm;

$A_{e.n.264}$, $A_{e.n.280}$ = absorbbanțele soluției-etalon la 264 nm și la 280 nm;

m_p = masa probei luată în lucru (în grame);

$m_{e.n.}$ = masa etalonului național luată în lucru (în grame);

U_p = pierderea prin uscare a probei (% m/m);

$U_{e.n.}$ = pierderea prin uscare a etalonului național (% m/m);

$c_{e.n.}$ = concentrația în benzilpenicilină sodică a etalonului național (% m/m).

Peniciline totale. 0,125 g benzilpenicilină sodică se dizolvă în tampon fosfat pH 6,0 (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2,4 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (*I*) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 10,0 ml iod 0,005 mol/l și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (*I*) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de penicilinele totale din 2 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată din 0,125 g benzilpenicilină sodică (*e.n.*) prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$) a probei se calculează ținînd seama de concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$) a etalonului național.

Activitatea microbiologică se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

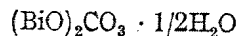
Termostabilitate. 0,12 g benzilpenicilină sodică se ține la 105 °C, timp de 96 h, apoi se dozează conform prevederilor de la „Benzilpenicilină sodică”. Substanța nu trebuie să piardă mai mult de 10% din conținutul inițial în peniciline totale.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

BISMUTHI SUBCARBONAS

Carbonat bazic de bismut



M_r 519,0

Carbonatul bazic de bismut conține cel puțin 80,0% și cel mult 82,5% Bi (A_r 209,0) raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere fină, albă sau aproape albă, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în apă și alcool (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi cu efervescentă.

Soluția A. 1,0 g carbonat bazic de bismut se dizolvă în 10 ml acid nitric (R), prin încălzire la aproximativ 40 °C, se răcește și se diluează cu apă la 25 ml.

Identificare. 50 mg carbonat bazic de bismut se dizolvă cu efervescentă în 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se adaugă 2 ml iodură de potasiu-soluție (R) și se încălzește ușor; apare o colorație galben-portocalie. Se adaugă 0,25 ml sulfură de sodiu-soluție (R); se formează un precipitat brun-închis.

Aspectul soluției. 1,0 g carbonat bazic de bismut se dizolvă în 10 ml acid nitric (R); soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Amoniu. La 0,25 g carbonat bazic de bismut se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Argint. La 6 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Arsen, seleniu, telur. La 1,0 g carbonat bazic de bismut se adaugă 2 ml apă, 3 ml acid clorhidric (R) și se agită pînă la dizolvare. Se adaugă 10 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) și se ține în baia de apă timp de 30 min; nu trebuie să apară o colorație brună, roșie sau violacee sau să se formeze un precipitat.

Nitrați. Cel mult 1,0%.

0,10 g carbonat bazic de bismut, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitei de nitrați” (IX.C.13) se compară cu 10 ml soluție-etalon (1 mg ion nitrat).

Bariu, plumb. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 1 h.

Cloruri. Cel mult 0,05%.

La 1 ml soluție A se adaugă 5 ml acid nitric 100 g/l (R); se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer, cupru. La 5 ml soluție A se adaugă amoniac concentrat (R) în exces; precipitatul format trebuie să fie alb iar după filtrare trebuie să se obțină un lichid incolor.

Fosfați, arseniați. La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R) și se încălzește la fierbere; soluția trebuie să rămână limpede.

Sulfai. Cel mult 0,05%.

La 5 ml soluție A completată cu apă la 11 ml se adaugă 0,5 ml nitrat de bariu 50 g/l (R) și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) prelucrată conform prevederilor de la „Controlul limitei de sulfai” (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

1 g carbonat bazic de bismut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g carbonat bazic de bismut se dizolvă în 2 ml acid nitric (R), se adaugă 150 ml apă, violet de pirocatehină-soluție (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație violetă. Se adaugă 250 ml apă și se continuă titrarea pînă la colorație galbenă.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01045 g Bi.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Adsorbant; protector al mucoasei digestive.

BISMUTHI SUBNITRAS

Nitrat bazic de bismut



M_r 1 462

Nitrat bazic de bismut conține cel puțin 71,0% și cel mult 74,0% Bi (A_r 209,0) raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere fină albă, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în apă și alcool (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi minerali.

Soluția A. 1,0 g nitrat bazic de bismut se dizolvă în 20 ml acid nitric 100 g/l (R), prin încălzire la fierbere, se răcește și se completează cu acid nitric 100 g/l (R) la 25 ml.

Identificare

— 50 mg nitrat bazic de bismut se dizolvă în 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se adaugă 2 ml iodură de potasiu-soluție (R) și se încălzește ușor; apare o colorație galben-portocalie. Se adaugă 0,25 ml sulfură de sodiu-soluție (R); se formează un precipitat brun-închis.

— 0,1 g nitrat bazic de bismut se dizolvă în 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se adaugă 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și se toarnă pe pereții eprubetei 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide se formează un inel brun.

Amoniu. La 0,25 g nitrat bazic de bismut se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Argint. La 6 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Arsen, seleniu, telur. La 1,0 g nitrat bazic de bismut se adaugă 5 ml acid sulfuric (R), se încălzește pînă la îndepărtarea vaporilor nitroși și se evaporă la sicitate. Reziduul se dizolvă în 10 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) și se ține în baia de apă timp de 30 min; nu trebuie să apară o colorație brună, roșie sau violacee sau să se formeze un precipitat.

Bariu, plumb. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 1 h.

Carbonați, substanțe insolubile în acizi. La 0,5 g nitrat bazic de bismut se adaugă 5 ml acid nitric 250 g/l (R); nu trebuie să se producă efervescență. Se încălzește la fierbere; trebuie să se obțină o soluție limpede.

Cloruri. Cel mult 0,05%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer, cupru. La 5 ml soluție A se adaugă amoniac concentrat (R) în exces; precipitatul format trebuie să fie alb, iar după filtrare, lichidul trebuie să fie incolor.

Sulfati. Cel mult 0,05%.

La 5 ml soluție A completată cu apă la 11 ml se adaugă 0,5 ml nitrat de bariu 50 g/l (R) și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) prelucrată conform prevederilor de la „Controlul limitei de sulfati” (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

1 g nitrat bazic de bismut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g nitrat bazic de bismut se dizolvă în 2 ml acid nitric (R), se adaugă 150 ml apă, violet de pirocatehină-soluție (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație violetă. Se adaugă 250 ml apă și se continuă titrarea pînă la colorație galbenă.

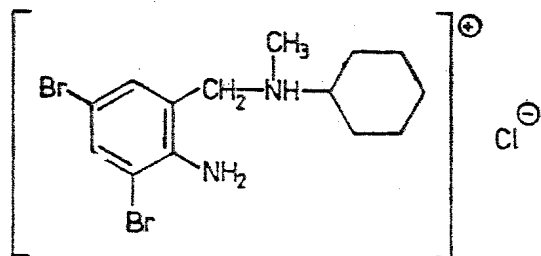
1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01045 g Bi.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Adsorbant; protector al mucoasei digestive.

BROMHEXINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de bromhexin



$C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$

M_r 412,6

Clorhidratul de bromhexin este clorhidrat de N-(2-amino-3,5-dibromobenzil)-N-ciclohexilmetilamină. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,5% $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau foarte slab gălbuie, fără miros, fără gust (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în metanol, foarte puțin solubil în alcool, practic insolubil în acetonă, apă și cloroform (IX.C.1).

Soluția A. 0,3 g clorhidrat de bromhexin se dizolvă în 10 ml metanol (R).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de bromhexin (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în acid clorhidric (R) 0,1 mol/l în metanol (R) prezintă un maxim la 317 nm (IX.C.24.1).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,3 ml acid sulfuric 200 g/l (R), 3 ml cloroform (R) și 5 ml cloramină B 50 g/l (R); după agitare, stratul clorofornic se colorează în galben-brun.

— La 1 ml soluție A se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R), 1 ml 2-naftol-soluție (R) și se agită; se formează un precipitat roșu.

— La 1 ml soluție A se adaugă 4 ml metanol (R), se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R), se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R) și se agită; se formează un precipitat alb, cazeos.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon formată din 10 ml cromat de potasiu (R) 0,01 g/l (IX.C.2).

$pH = 3,0 - 5,0$.

2,0 g clorhidrat de bromhexin se încălzesc la fierbere cu 20 ml apă; după răcire se filtrează și se determină pH-ul (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: 1-butanol (R)-acid acetic (R)-apă (66 : 17 : 17).

Soluție de aplicat: clorhidrat de bromhexin 2,0% m/V în metanol (R). Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μ l din soluția de mai sus (0,2 mg clorhidrat de bromhexin).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare clorhidratului de bromhexin, cu R_f de aproximativ 0,60, nu trebuie să apară alte pete.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de bromhexin se usucă la 105 °C timp de 2 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

1 g clorhidrat de bromhexin se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de bromhexin se dizolvă într-un amestec format din 20 ml acid acetic (R) și 5 ml anhidridă acetică (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R) în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație albastră.

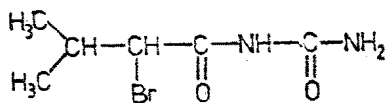
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,04126 g $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Expecturant.

BROMISOVALUM

Bromizoval



$C_6H_{11}BrN_2O_2$

M_r 223,1

Sinonim: bromural

Bromizovalul este 2-bromo-3-metil-butiluree. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,0% $C_6H_{11}BrN_2O_2$.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în alcool, cloroform și eter, greu solubil în apă (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g bromizoval se agită cu 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 40 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— 0,5 g bromizoval se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 1 min; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hirtia de turnesol roșie (I).

— 5 ml soluție alcalină rămasă de la reacția precedentă se acidulează cu acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește; se formează acid valerianic, cu miros caracteristic.

— Restul de 5 ml soluție alcalină se agită cu 3 ml acid nitric 250 g/l (R) și 0,2 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb-gălbui.

Punct de topire: 145 — 153 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,25 g bromizoval se dizolvă în 5 ml alcool (R); soluția obținută trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); dacă soluția se colorează în galben trebuie să devină roșie la adăugarea de 0,1 ml acid clorhidric 0,01 mol/l. Dacă soluția se colorează în roșu trebuie să devină galbenă la adăugarea de 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l.

Halogeni (cloruri, bromuri). Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,20 g bromizoval se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să rămână incoloră timp de 1 min (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g bromizoval se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. La 0,4 g bromizoval se adaugă 20 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) într-un balon cu dop rodat de 250 ml și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 30 min. După răcire se adaugă 50 ml apă, 30 ml acid nitric 100 g/l (R), 30 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 2 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l până la colorație roz-roșiatică.

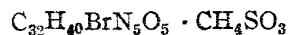
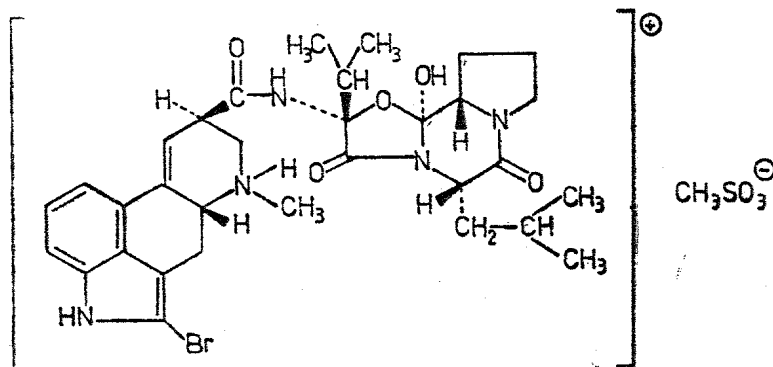
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,02231 g $C_6H_{11}BrN_2O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ.

BROMOCRIPTINI MESYLAS

Metansulfonat de bromocriptină


 M_r 750,7

Sinonim: metansulfonat de bromoergocriptină

Metansulfonatul de bromocriptină este metansulfonat de (5 α)-2-brom-12'-hidroxi-2'-izopropil-5'-izobutil-ergotaman-3',6',18-trionă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$ și cel puțin 12,5% și cel mult 13,4% CH_4SO_3 raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în alcool, practic insolubil în apă și cloroform (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu metansulfonat de bromocriptină (*s.r.*) prin suspensie în parafină lichidă (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,005% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 305 nm și un minim la 270 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata metansulfonatului de bromocriptină (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— 50 mg metansulfonat de bromocriptină se calcinează cu un amestec format din 0,25 g carbonat de sodiu anhidru (R) și 0,25 g carbonat de potasiu (R); după răcire, se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se agită și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— 50 mg metansulfonat de bromocriptină se calcinează cu un amestec format din 0,25 g carbonat de sodiu anhidru (R) și 0,25 g carbonat de

potasiu (R); după răcire, se adaugă 5 ml acid nitric 250 g/l (R), se agită și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb-gălbui.

Punct de topire: 192 — 196 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ până la $+105^\circ$ (1% m/V într-un amestec de volume egale de metanol R și diclorometan R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 10 ml metansulfonat de bromocriptină 0,10% m/V în alcool (R) trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația a 10 ml soluție-etalon preparată din 0,025 ml fer-E.c., 0,075 ml cobalt-E.c. și alcool (R) la 100 ml (IX.C.2).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează rapid, ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-alcool (R) (96 : 4).

Soluții de aplicat:

Soluția a: metansulfonat de bromocriptină 0,50% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția b: metansulfonat de bromocriptină (*s.r.*) 0,50% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția c: metansulfonat de bromocriptină (*s.r.*) 0,0250% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b* și *c*, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție a (50 μ g metansulfonat de bromocriptină);

b: 10 μ l soluție b (50 μ g metansulfonat de bromocriptină — *s.r.*);

c: 10 μ l soluție c (2,5 μ g metansulfonat de bromocriptină — *s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm, timp de cel mult 1 min, pentru identificare. După examinarea în lumina ultravioletă, placa se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R), se usucă la aer timp de aproximativ 5 min, se pulverizează uniform cu peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), se acoperă cu o placă de sticlă și se examinează imediat la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare metansulfonatului de bromocriptină, cu R_f de aproximativ 0,50, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *c*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 6,0%.

0,2 g metansulfonat de bromocriptină se usucă la 80 °C, în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.
0,5 g metansulfonat de bromocriptină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Metansulfonat de bromocriptină. 0,2 g metansulfonat de bromocriptină se dizolvă în 30 ml amestec format din 7 volume anhidridă acetică (R) și 1 volum acid acetic anhidru (R). Se adaugă 0,2 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastru-verzuie.

1 ml acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03754 g $C_{39}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_3SO_3$.

Acid metansulfonic. 0,25 g metansulfonat de bromocriptină se dizolvă în 15 ml alcool (R), se adaugă 0,15 ml fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roșie.

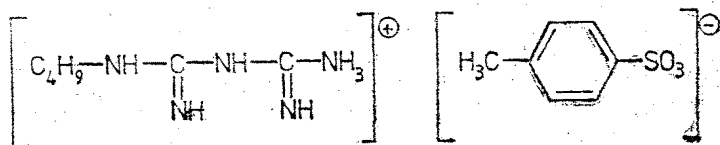
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,00961 g CH_3SO_3 .

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Agonist dopaminergic, folosit ca antiparkinsonian și în hipersecreția de prolactină sau de hormon somatotrop.

BUTYLBIGUANIDI TOSILAS

Tosilat de butilbiguanidă



$(C_6H_{15}N_5)_2C_7H_9O_3S$

M_r 329,4

Tosilatul de butilbiguanidă este p-toluensulfonat de 1-butilbiguanidă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $(C_6H_{15}N_5)_2C_7H_9O_3S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină sau microcristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în alcool și apă, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g tosilat de butilbiguanidă se dizolvă în 45 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă un maxim la 225 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg tosilat de butilbiguanidă se calcinează timp de 10 min cu un amestec format din 0,25 g carbonat de sodiu anhidru (R) și 0,25 g carbonat de potasiu (R); după răcire se adaugă 5 ml acid clorhidric 250 g/l (R), se agită și se filtrează. În soluția filtrată se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

— La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și 4 ml acid picric 10 g/l (R); se formează un precipitat galben care, după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C, trebuie să se topească la 181 — 186 °C.

Punct de topire: 155 — 160 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. La 2,5 ml soluție A se adaugă 2,5 ml apă proaspăt fiartă și răcită; soluția obținută trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate-aciditate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,3 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben sau în verde. După adăugarea a 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l soluția trebuie să se coloreze în albastru.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul imitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Deveghant: 1-butanol (R)-acid acetic (R)-apă (70 : 10 : 20).

Reactiv de identificare: volume egale de pentacianonitrozilferat (II) de sodiu (R) 100 g/l, hexacianoferrat (III) de potasiu (R) 100 g/l și hidroxid de sodiu 100 g/l (R) se amestecă (cu aproximativ 30 min înainte de folosire).

Soluții de aplicat:

Soluția a: tosilat de butilbiguanidă 2,50% m/V în alcool (R);

Soluția b: tosilat de butilbiguanidă (s.r.) 2,50% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 20 μ l soluție a (500 μ g tosilat de butilbiguanidă);

b: 20 μ l soluție b (500 μ g tosilat de butilbiguanidă-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ

17 cm de la linia de start, se scoate, se usucă în etuvă, la 105 °C timp de 10 min și se pulverizează uniform cu reactivul de identificare.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă petele corespunzătoare butilbiguanidei bază și acidului toluensulfonic, cu aceleași valori *R_f* cu ale petelor corespunzătoare butilbiguanidei bază (*s.r.*) și acidului toluensulfonic (*s.r.*) din dreptul punctului *b*, nu trebuie să mai apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g tosilat de butilbiguanidă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g tosilat de butilbiguanidă se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g tosilat de butilbiguanidă se dizolvă în 1 ml acid formic anhidru (*R*), se adaugă 25 ml acid acetic anhidru (*R*) în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație verde-albăstruie.

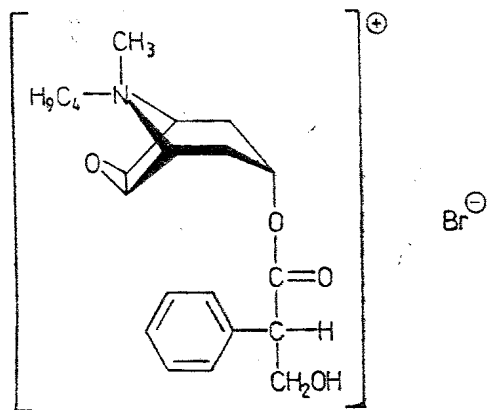
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03294 g ($C_6H_{15}N_5$) $C_7H_8O_3S$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidiabetic.

BUTYLSCOPOLAMMONII BROMIDUM

Bromură de N-butylscopolammoniu



$C_{21}H_{30}NO_4Br$

M_r 440,4

Sinonim: *Hyoscini butylbromidum*

Bormura de N-butylscopolammoniu este bromură de [3-(1'-fenil-3'-hidroxiopropioniloxi)-6,7-epoxi-8-metil-8-butil-8-azabicyclo [3.2.1]ctan]. Conține

cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{21}H_{30}NO_4Br$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust puternic amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, solubilă în alcool și cloroform, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g bromură de N-butylscopolammoniu se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,1% m/V prezintă trei maxime: la 251 nm, la 257 nm și la 263 nm (IX.C.24.1).

— 1 mg bromură de N-butylscopolammoniu se dizolvă în 0,25 ml acid nitric fumans (*R*) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; după răcire, reziduu, de culoare galbenă, se dizolvă în 2 ml acetonă (*R*) și se adaugă 0,1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool; apare o colorație violetă.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*), 0,2 ml cloramină B 50 g/l (*R*) și 1 ml cloroform (*R*) și se agită; stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

Punct de topire: 138 – 140 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ pînă la -20° (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,5 – 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Măale grele. Cel mult 0,001%.

Residuu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Apo-compuși. 0,10 g bromură de N-butylscopolammoniu se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 0,01 mol/l și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Raportul absorbanțelor la 247 nm și la 264 nm trebuie să fie de cel mult 0,99 (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbat: celuloză microcristalină (*R*).

Prepararea plăcilor cromatografice se efectuează, dacă producătorul adsorbantului nu prevede altfel, după cum urmează:

Într-un lacon conic cu dop rodat se agită energic, timp de 1 min, o suspensie de celuloză microcristalină (*R*) în apă 1:3 m/V. După întinderea stratului, plăcile se usucă la aer timp de 24 h.

Develoan. 1-butanol (*R*)-apă-acid formic anhidru (*R*) (50:25:5). Amestecul de solvenți se agită într-o pîlnie de separare timp de 5 min, se lasă în repus timp de 3 h și se îndepărtează stratul inferior.

Soluții de aplicat:

Soluția a: bromură de N-butylscopolammoniu 2,0% m/V în metanol (R) 50% V/V;

Soluția b: bromhidrat de scopolamină (s.r.) 0,0040% m/V în metanol (R) 50% V/V;

Soluția c: bromură de N-butylscopolammoniu 0,0080% m/V în metanol (R) 50% V/V.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (200 μg bromură de N-butylscopolammoniu);

b: 10 μl soluție b (0,4 μg bromhidrat de scopolamină-s.r.);

c: 10 μl soluție c (0,8 μg bromură de N-butylscopolammoniu).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea dezvoltantului, se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu și acid tartric-soluție (R) pînă la apariția petelor.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare bromurii de N-butylscopolammoniu, cu Rf de aproximativ 0,75, mai apare o pată cu același Rf, de aproximativ 0,45, cu al petei bromhidratului de scopolamină din dreptul punctului b, mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei bromhidratului de scopolamină. Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, mai pot să apară și alte pete; mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei bromurii de N-butylscopolammoniu din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare. Cel mult 2,0%.

0,5 g bromură de N-butylscopolammoniu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g bromură de N-butylscopolammoniu se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g bromură de N-butylscopolammoniu se dizolvă în 25 ml cloroform (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R) și 0,3 ml galben de metanil în dioxan (I) și se tithează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-vioacee.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,04404 g C₂₁H₃₀NO₄Br.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Anticolinergic, folosit ca anti-spastic.

CACAO OLEUM**Unt de cacao**

Sinonime: Butyrum Cacao, Oleum Theobromatis

Untul de cacao este grăsimea obținută din semințele de *Theobroma Cacao L. (Sterculiaceae)*.

Descriere. Masă grasă solidă, gălbuie, cu miros de cacao și gust aromat (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în benzen, cloroform, eter, eter de petrol, puțin solubil în alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Indice de aciditate. Cel mult 2,25 (IX.C.5.1).

Indice de iod: 32 — 38 (IX.C.5.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,454 - 1,458$ (IX.C.5.6).

Indice de saponificare: 188 — 195 (IX.C.5.7).

Punct de topire: 30 — 35 °C (IX.C.10).

Aciditate-alkalinitate. 5,0 g unt de cacao se încălzesc pe baia de apă timp de 5 min cu 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită; se răcește și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La 10 ml soluție filtrată se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămînă incoloră. La adăugarea de cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roz.

Absorbția luminii. 2,0 g unt de cacao se dizolvă în 5 ml ciclohexan (R). Soluția se agită timp de 3 min cu 3 ml hidroxid de sodiu (R) 4 mol/l. Faza organică se separă, se spală de șapte ori cu cîte 3 ml apă, se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini pe sulfat de sodiu anhidru (R) și se evaporă pe baia de apă. 0,1 g reziduu se dizolvă în 10 ml ciclohexan (R). Absorbanta soluției determinată la 270 nm trebuie să fie de cel mult 0,18 (IX.C.24.1).

Grăsimi străine. 5,0 g unt de cacao se dizolvă în 15 ml eter (R). Soluția trebuie să rămînă limpede timp de 24 h la 12 — 15 °C.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros.

CALCIU BROMIDUM**Bromură de calciu**

Ca Br₂ · 2H₂O

M_r 235,9

Bromura de calciu conține cel puțin 95,0% și cel mult 99,0% CaBr₂ · 2H₂O.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau masă granulară albă, fără miros, cu gust la început arzător, apoi sărat și slab amar (IX.B); deliquescentă.

Solubilitate. Solubilă în 0,8 ml apă, 1 ml alcool, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 10,0 g bromură de calciu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, insolubil în acid acetic (R), solubil în acizi minerali.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 2 ml cloroform (R), 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. 1,0 g bromură de calciu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R). Soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Bromați. 5 ml soluție A se agită cu 5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 2 ml cloroform (R); stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în galben.

Fer. Cel mult 0,006%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Ioduri. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml apă, 0,05 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 1 ml amidon-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în albastru timp de 10 min.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Dozare. 1 g bromură de calciu se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. La 25 ml soluție se adaugă 0,25 ml cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

1 ml soluție nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,0118 g $\text{CaBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ.

CALCII CARBONAS

Carbonat de calciu

CaCO_3 M_r 100,1

Carbonatul de calciu conține cel puțin 98,5% și cel mult 100,5% CaCO_3 .

Descriere. Pulbere fină, microcristalină albă, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în alcool și apă (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi cu degajare de dioxid de carbon.

Soluția A. 2,5 g carbonat de calciu se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 25 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se răcește și se completează cu apă la 50 ml.

Identificare

— 0,1 g carbonat de calciu se dizolvă în 2 ml acid acetic 300 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin, insolubil în acid acetic 300 g/l (R), solubil în acizi minerali.

— 0,5 g carbonat de calciu se agită cu 3 ml apă și 3 ml acid acetic 300 g/l (R); se degajează dioxid de carbon care barbotat în hidroxid de bariu-soluție (R) formează un precipitat alb.

Alcalinitate. 5,0 g carbonat de calciu se încălzesc la fierbere cu 100 ml apă timp de 5 min; suspensia se filtrează fierbinte și filtrul se spală cu 5 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, care se adaugă la filtrat. După răcire se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l până la colorație portocalie; trebuie să se folosească cel mult 0,5 ml acid clorhidric 0,1 mol/l.

Aluminiu, fer, fosfat și substanțe insolubile în acid clorhidric. Cel mult 0,15%.

2 g carbonat de calciu se dizolvă într-un amestec format din 75 ml apă și 5 ml acid clorhidric (R), se fierbe până la îndepărtarea dioxidului de carbon, se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R) în prezență de roșu de metil-soluție (I), se fierbe din nou timp de 1 min și se filtrează fierbinte printr-un filtru cu porii fini. Precipitatul se spală cu clorură de amoniu (R) 20 g/l, încălzită la aproximativ 50 °C. Se dizolvă precipitatul de pe filtru cu 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R), încălzit la aproximativ 50 °C, se spală filtrul cu apă încălzită la aproximativ 50 °C, până când se obțin 50 ml soluție, se fierbe, se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R) în prezență de roșu de metil-soluție (I), se fierbe din nou timp de 1 min și se filtrează prin același filtru. Precipitatul și filtrul se spală cu nitrat de amoniu (R) 20 g/l, încălzit la aproximativ 50 °C, până la îndepărtarea ionului clorură, se usucă și se calcinează până la masă constantă.

Arsen. 1,0 g carbonat de calciu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 3,5 ml soluție A completată cu apă la 5 ml se adaugă 1 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

0,1 g carbonat de calciu se dizolvă în 2 ml acid nitric 250 g/l (R), se adaugă 5 ml apă și se încălzește la fierbere; după răcire se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,02%.

3 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Magneziu. 10 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă, se încălzește la fierbere și se adaugă 30 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R), încălzit la aproximativ 70 °C. Se fierbe timp de 5 min, se ține în baia de apă timp de 30 min și se filtrează. La filtrat se adaugă 5 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 10 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) și amoniac concentrat (R) până la reacție alcalină; nu trebuie să apară o turbureală sau să se formeze un precipitat.

Metale grele. Cel mult 0,0025%.

1,0 g carbonat de calciu se dizolvă în 5 ml apă și 8 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 20 ml apă și se filtrează. La filtrat se adaugă 2 ml acid acetic 300 g/l (R) și se completează la 25 ml cu apă. 10 ml din această soluție se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

1 g carbonat de calciu se usucă la 200 °C timp de 4 h (IX.C.15).

Dozare. 0,1 g carbonat de calciu se dizolvă într-un volum minim de acid clorhidric 250 g/l (R), se diluează cu apă la 100 ml și se neutralizează cu amoniac 100 g/l (R). Se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R), câteva cristale de eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,005 g CaCO₃.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiacid; antidiareic.

CALCII CHLORIDUM

Clorură de calciu

CaCl₂ · 6H₂O

M_r 219,1

Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% CaCl₂ · 6H₂O.

Descriere. Pulbere cristalină, incoloră, fără miros, cu gust sărat-amărui și arzător (IX.B).

Peste 30 °C se dizolvă în apa de cristalizare.

Solubilitate. Solubilă în 0,2 ml apă și 6 ml alcool (IX.C.1).

Soluția A. 10,0 g clorură de calciu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,2 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, insolubil în acid acetic, solubil în acizi minerali.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Aspectul soluției — în apă — soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

— în alcool — 0,50 g clorură de calciu se dizolvă în 5 ml alcool (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alcinitate. La 20 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); dacă se obține o colorație roz, aceasta trebuie să dispară prin titrare cu cel mult 0,2 ml acid clorhidric 0,01 mol/l; dacă soluția rămâne incoloră, prin titrare cu cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l trebuie să se coloreze în roz.

Aluminiu, fer, fosfați. La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I) și amoniac 100 g/l (R) până la colorație roz; soluția trebuie să rămână limpede și după încălzire la fierbere.

Amoniu. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion amoniu) (IX.C.13).

Arsen. 5 g clorură de calciu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 5 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); amestecul trebuie să rămână limpede timp de 1 h.

Fer. Cel mult 0,001%.

3 g clorură de calciu se dizolvă în 5 ml apă, se completează cu același solvent la 10 ml și se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Magneziu și săruri alcaline. Cel mult 0,5%.

1 g clorură de calciu se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 20 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R), 0,5 g clorură de amoniu (R) și amoniac concentrat (R) până la reacție alcalină. Se încălzește la fierbere și după răcire se filtrează. La 20 ml filtrat se adaugă 0,5 ml acid sulfuric (R), se evaporă la sicitate și se calcinează până la masă constantă.

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

2 g clorură de calciu se dizolvă în 5 ml apă, se completează cu același solvent la 10 ml și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfai. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Dozare. 0,3 g clorură de calciu se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

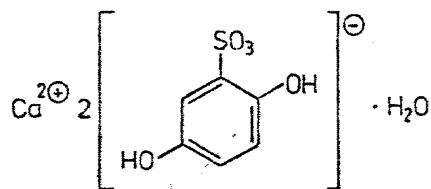
1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01095 g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise, la cel mult 30 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Recalcifiant; antialergic.

CALCII DOBESILAS

Dobesilat de calciu



$(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S})_2\text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O}$

M_r 436,4

Dobesilatul de calciu este 2,5-dihidroxibenzensulfonat de calciu cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S})_2\text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust ușor caustic (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, foarte puțin solubil în alcool, practic insolubil în acetonă, clorofom și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g dobesilat de calciu se dizolvă în 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu dobesilat de calciu (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0035% m/V prezintă două maxime: la 275 nm și la 301 nm (IX.C.24.1).

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, insolubil în acid acetic, solubil în acizi minerali.

— La 1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se adaugă 1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastră trecătoare.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,5 – 6,0 (5,0% m/V) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor soluției 0,0035% m/V, determinate la 221 nm și la 301 nm, trebuie să fie cuprins între 1,44 și 1,50 (IX.C.24.1).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, obținut din 0,5 g dobesilat de calciu, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfai. Cel mult 0,05%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Hidrochinone. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: 1-butanol (R)-acid formic anhidru (R)-apă (54:6:15).

Soluție de aplicat: dobesilat de calciu 2,0% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (200 μg dobesilat de calciu).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se ține în vapori de iod și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare dobesilatului de calciu, nu trebuie să apară alte pete.

Dozare. 0,15 g dobesilat de calciu se dizolvă în 75 ml apă, se adaugă 25 ml acid sulfuric 200 g/l (R), 0,05 ml feroină-soluție (I) și se titrează cu sulfat de ceriu (IV) 0,1 mol/l până la colorație verde-gălbui.

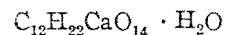
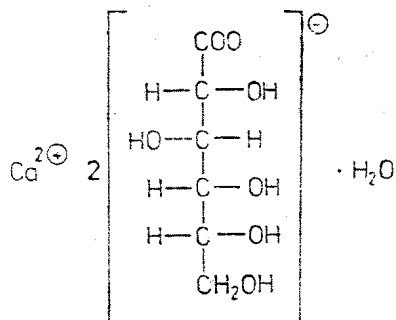
1 ml sulfat de ceriu (IV) 0,1 mol/l corespunde la 0,01091 g $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S})_2\text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Normalizator al permeabilității și rezistenței capilare.

CALCII GLUCONAS

Gluconat de calciu

M_r 448,4

Gluconatul de calciu este sarea de calciu a acidului D-gluconic cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Pulbere sau granule albe, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă la fierbere, puțin solubil în apă, practic insolubil în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 3,0 g gluconat de calciu se dizolvă prin încălzire la aproximativ 50 °C în 60 ml apă, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 60 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 10 ml soluție A se adaugă 0,15 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, solubil în acizi minerali, insolubil în acid acetic (R).

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml nitrat de diamarginat (R) și se încălzește; se formează oglinda de argint.

— 0,5 g gluconat de calciu se dizolvă prin încălzire în 5 ml apă, se adaugă 0,3 ml acid acetic (R), 1 ml fenilhidrazină în acid sulfuric (R) și se încălzește amestecul în baia de apă timp de 30 min. După răcire și irecarea pereților interiori ai eprubetei cu o baghetă de sticlă apare un precipitat cristalin alb sau alb-gălbui, care după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C, se topește la aproximativ 200 °C.

Aspectul soluției. 2,0 g gluconat de calciu pulverizat se aduc într-un flacon cu dop rotat, se adaugă 100 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se închide flaconul și se ține la temperatura camerei timp de 6 h, agitând din

când în când; soluția trebuie să fie limpede, încoloră și să nu se observe un depozit cristalin (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția se titrează cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l până la colorație roz. Trebuie să se folosească cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l.

Arsen. La 1,0 g gluconat de calciu se adaugă 1 ml apă, 1 ml acid clorhidric (R), 2 ml iodură de potasiu-soluție (R) și 6 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R). Amestecul se încălzește în baia de apă la 50 °C timp de 15 min, apoi timp de 15 min în baia de apă la fierbere. Amestecul nu trebuie să dea reacția pentru arsen (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

1,0 g gluconat de calciu se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 8 ml apă, se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfăți. Cel mult 0,05%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Glucoză, zaharoză. La 10 ml soluție A se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 2 min. După răcire se adaugă 5 ml carbonat de sodiu 100 g/l (R), se lasă în repaus timp de 5 min, se completează cu apă la 20 ml și se filtrează. La 5 ml filtrat se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere timp de 1 min; nu trebuie să se formeze un precipitat roșu.

Oxalați. Cel mult 0,005%.

25 g gluconat de calciu se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 130 ml apă, se adaugă 10 ml acid nitric (R), se filtrează și se răcește. În filtrat se adaugă 10 ml nitrat de mercur (I) în acid nitric (R). Amestecul se lasă în repaus timp de 12 h, apoi se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄, în prealabil cîntărit. Creuzetul filtrant cu precipitatul se spală cu apă, se usucă la 105 °C pînă la masă constantă și se cîntărește.

1 g precipitat corespunde la 0,2623 g oxalat de calciu.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 3 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține gluconat de calciu 100 mg/ml în apă pentru preparate injectabile. Timpul de administrare este de 1 min.

Dozare. 0,3 g gluconat de calciu se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 100 ml apă. După răcire se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,02242 g $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$

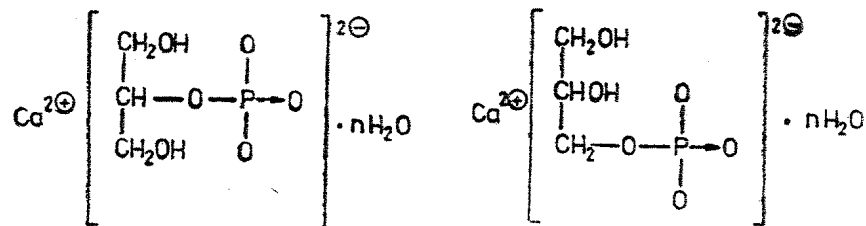
Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Impuritățile pirogenice se determină numai în cazul gluconatului de calciu care se administrează pe cale parenterală.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Recalcifiant; antialergic.

CALCII GLYCEROPHOSPHAS

Glicerofosfat de calciu



$\text{C}_3\text{H}_7\text{CaO}_6\text{P} \cdot n\text{H}_2\text{O}$

M_r 210,1 (substanța anhidră)

Glicerofosfatul de calciu este format dintr-un amestec în proporții variabile de săruri de calciu ale acizilor α și β-monoglicerofosforici, cu un număr variabil de molecule de apă. Conține cel puțin 84,0% $\text{C}_3\text{H}_7\text{CaO}_6\text{P}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere amorfă sau cristalină, albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

La 150 °C se deshidratează, iar la 170 °C se descompune.

Solubilitate. Solubil în glicerol, puțin solubil în apă, practic insolubil în alcool și eter (IX.C.1).

Prin fierbere în soluție apoasă se descompune.

Prezența acizilor, în special a acidului citric sau a acidului glicerofosforic, mărește solubilitatea în apă.

Soluția A. 5,0 g glicerofosfat de calciu se dizolvă în 5 ml acid nitric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 50 ml.

Identificare

— 30 mg glicerofosfat de calciu se dizolvă în 10 ml apă și se adaugă 0,15 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, solubil în acizi minerali.

— La 0,1 g glicerofosfat de calciu se adaugă 1 g hidrogenosulfat de potasiu (R) și se încălzește; se degajează vapori de acroleină cu miros caracteristic.

— 0,1 g glicerofosfat de calciu se calcinează și reziduul se dizolvă în 3 ml acid nitric 250 g/l (R); se adaugă 3 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R) și se încălzește; se formează un precipitat galben.

Aciditate-alkalinitate. 1,0 g glicerofosfat de calciu se dizolvă în 100 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); dacă se obține o colorație roz, aceasta trebuie să dispară la adăugarea de cel mult 2 ml acid clorhidric 0,1 mol/l. Dacă soluția rămâne incoloră, la adăugarea de cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l trebuie să se coloreze în roz.

Acid citric. 5,0 g glicerofosfat de calciu se agită cu 20 ml apă și se filtrează. La filtrat se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și se filtrează din nou. Se adaugă 5 ml sulfat de mercur (II)-soluție (R), 0,5 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se formeze un precipitat alb.

Arsen. 0,5 g glicerofosfat de calciu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 10 min.

Calciu. Cel mult 0,03%.

La reziduul de la determinarea glicerolului se adaugă 10 ml apă și se filtrează (dacă este necesar); filtratul se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion calciu) (IX.C.13).

Carbonați. În timpul preparării soluției A nu trebuie să se producă efervescență.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,006%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Fosfați. Cel mult 0,1%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,2 mg ion fosfat) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Glicerol. 1 g glicerofosfat de calciu se agită cu 10 ml alcool (R) timp de 3 min, se filtrează printr-un filtru cu porii fini și se spală reziduul de două ori cu câte 1 ml alcool (R). Filtratul se evaporă pe baie de apă într-o capsulă de sticlă în prealabil cântărită și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă; nu trebuie să rămână un reziduu ponderabil.

Substanțe organice ușor carbonizabile. La 0,2 g glicerofosfat de calciu se adaugă 2 ml acid sulfuric (R); colorația nu trebuie să fie decît cel mult galbuie (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 15,0%.

1 g glicerofosfat de calciu se usucă la 150 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel puțin 51,0%.

0,5 g glicerofosfat de calciu uscat se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. I. 1 g glicerofosfat de calciu se dizolvă în 50 ml apă și 30 ml acid clorhidric 1 mol/l, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml acid clorhidric 1 mol/l corespunde la 0,2101 g $C_3H_7CaO_6P$.

II. 0,3 g glicerofosfat de calciu se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

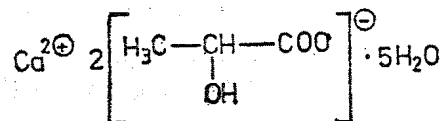
1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01051 g $C_3H_7CaO_6P$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Recalcifiant.

CALCII LACTAS

Lactat de calciu



$C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$

M_r 308,3

Lactatul de calciu este sarea de calciu a acidului (RS)-2-hidroxi-propionic cu cinci molecule de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 102,0% $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$.

Descriere. Granule albe sau pulbere albă, aproape fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 20 ml apă în timp, practic insolubil în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g lactat de calciu se agită cu 50 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C timp de 2 min, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,15 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, solubil în acizi minerali.

— La 3 ml soluție A se adaugă 2 ml acid sulfuric (R), 0,5 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se formează acetaldehidă cu miros caracteristic.

— La 3 ml soluție A se adaugă 2 ml iod iodurat-soluție (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește; se formează iodoform cu miros caracteristic.

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. Se adaugă 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Arsen. La 1,0 g lactat de calciu se adaugă 1 ml apă, 1 ml iodură de potasiu-soluție (R), 1 ml acid clorhidric (R) și 6 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R); amestecul nu trebuie să dea reacția pentru arsen (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml acid acetic 300 g/l (R) și 1 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 10 min.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,03%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acid butiric. La 5 ml soluție A se adaugă 3 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; amestecul nu trebuie să prezinte miros de acid butiric.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 30,0%.

0,5 g lactat de calciu se usucă la 120 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g lactat de calciu se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01541 g $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Recalcifiant; antialergic.

CALCII PHOSPHAS TRIBASICUS**Fosfat de calciu tribazic**

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ M_r 310,2

Fosfatul de calciu tribazic este un amestec format din fosfați de calciu, în care cea mai mare parte este fosfat de calciu tribazic. Conține cel puțin 95,0% $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă, fără gust și fără miros (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în alcool, apă și în alți solvenți organici (IX.C.1).

Se dizolvă în acid nitric diluat și acid clorhidric diluat.

Soluția A. La 2,5 g fosfat de calciu tribazic se adaugă 20 ml apă și 5 ml acid nitric (R); după dizolvare se completează cu apă la 50 ml.

Identificare

— La 0,1 g fosfat de calciu tribazic se adaugă 2 ml acid acetic (R), 5 ml apă și se încălzește pînă la dizolvare (dacă este necesar se filtrează). Se adaugă 0,15 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, solubil în acizi minerali.

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml acid nitric 250 g/l (R) și 2 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R); se formează un precipitat galben.

Arsen. 1,0 g fosfat de calciu tribazic nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. 2,5 ml soluție A se diluează cu 2,5 ml apă și se adaugă 1 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 10 min.

Carbonați. La 3,0 g fosfat de calciu tribazic se adaugă 30 ml apă și 20 ml acid nitric 100 g/l (R); nu trebuie să se producă efervescentă, iar soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,006%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,04%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

1 g fosfat de calciu tribazic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Pierdere prin calcinare. Cel mult 8,0%.

1 g fosfat de calciu tribazic se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17) (substanța nu trebuie să se închidă la culoare).

Dozare. 1 g fosfat de calciu tribazic se dizolvă în 25 ml acid clorhidric 1 mol/l, se diluează cu apă la 200 ml, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație galbenă. 1 ml acid clorhidric 1 mol/l corespunde la 0,07754 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Conservare. În recipiente bine închise.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiacid; antidiareic.

CALENDULAE FLOS**Floare de gălbenele**

Sinonim: floare de filimică

Inflorescențele plantei *Calendula officinalis* L. (Asteraceae), uscate după recoltare. Conțin cel puțin 23,0% substanțe solubile.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Antodii cu diametrul de 3 — 5 cm, cu un involuclu campanulat, format din două rînduri de foliole îngust-lanceolate, pubescente și cu un peduncul lung de cel mult 1 cm. Receptacul cu suprafața plană, cu diametrul de 0,5 — 1 cm. Flori radiare ligulate, seriate, lungi de 1,5 — 3 cm, de două ori mai lungi decît involuclul, cu corola galbenă, galben-portocalie sau galben-roșiatică, cu trei dinți la vîrf. Flori centrale tubuloase, cu corola galbenă sau galben-portocalie, cu gineceul de regulă rudimentar.

Miros slab aromatic, gust amărui-sărat, ușor mucilaginos (IX.D.1).

Caractere microscopice. Foliolele involuclurale prezintă rare fibre celulozice și un țesut parenchimatic cu druze mici de oxalat de calciu. Epi-derma petalelor prezintă papile și ușoare striții cuticulare longitudinale. Perii tectori, de regulă bigeminați, pluricelulari, mai rar simpli, pluricelulari, sînt subțiri și au cuticula netedă. Perii glandulari, numeroși, au piciorul pluricelular, bigeminat, mai rar simplu și glanda măciucată, pluricelulară, cu celulele așezate în etaje, pe două rînduri sau neregulat. În parenchim se pot observa granule de inulină și cromatofori portocalii. Vasele de lemn sînt mici, spiralate. Grăuncioarele de polen prezintă trei pori germinativi și exina echinulată (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: acetat de etil (R)-acid formic anhidru (R)-apă (80 : 10 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a : la 0,6 g pulbere de floare de gălbenele (VI) se adaugă

10 ml metanol (*R*) într-un balon cu dop rodat și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 2 min. După răcire, se filtrează.

Soluția b: rutozidă (*s.r.*) 0,025% m/V în metanol (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a;

b: 10 μl soluție b (2,5 μg rutozidă—*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer, pînă cînd dispăre mirosul de acetat de etil. Se pulverizează uniform cu un amestec format din 15 ml acid boric 30 g/l (*R*) și 5 ml acid oxalic (*R*) 100 g/l, se ține în etuvă la 120 °C timp de 15 min și după răcire se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară următoarele pete cu fluorescență galben-verzuie, cu valoarea *R_f* calculată față de pata rutozidei (*s.r.*) cu *R_f* de aproximativ 0,23, din dreptul punctului *b*:

— o pată cu *R_f* de aproximativ 0,45;

— o pată cu *R_f* de aproximativ 1,05;

— o pată cu *R_f* de aproximativ 2,00. În locul acestei pete pot să apară două pete unite sau foarte apropiate.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, mai pot să apară și alte pete.

Alte specii cu flavonoide. Pe cromatograma de la „Identificare”, în afară de petele menționate, nu trebuie să apară alte pete cu fluorescență galben-verzuie.

Tagetes erecta L., Tagetes patula L. Nu se admite prezența inflorescențelor care au foliolele involucriului concreșcute mai mult de jumătate.

Arnica montana L. Nu se admite prezența inflorescențelor care au ovarul florilor ligulate prevăzut cu peri geminați bifizi.

Părți din aceeași plantă. Antodii brunificate, cel mult 3,0%; antodii cu pedunculii mai lungi de 1 cm, dar nu mai lungi de 5 cm, cel mult 7,0%; antodii scuturate de ligule, cel mult 20,0%.

Părți din alte plante. Lipsă (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,1% (IX.D.4).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 13,0%.

5 g floare de gălbenele se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 10,0%.

1 g floare de gălbenele se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 2,0% (IX.C.17).

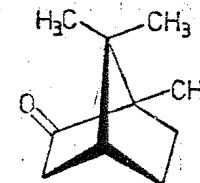
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale” (IX.D.8), luînd în lucru pulbere de floare de gălbenele (VI) și alcool diluat (*R*) ca solvent.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebunțări. Antiinflamator local.

CAMPHORA

Camfor



$C_{10}H_{16}O$

M_r 152,2

Camforul este bornan-2-onă. Se obține din partea cristalizabilă a uleiului extras prin distilare din lemnul și frunzele speciei *Cinnamomum camphora* (*L.*) *Nees et Ebermaier* (*Lauraceae*) (camfor natural) sau prin sinteză (camfor sintetic). Camforul natural este levogir, iar camforul sintetic este dextrogir sau racemic. Conține cel puțin 96,0% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{16}O$.

Descriere. Masă cristalină, translucidă sau pulbere cristalină albă, cu miros caracteristic și gust iute la început, puțin amar, apoi răcoritor (IX.B).

La temperatura camerei se volatilizează. Arde cu flacără fulginoasă, fără a lăsa reziduu. Se pulverizează ușor în prezența unui mic volum de alcool, cloroform sau eter.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în alcool, cloroform, eter și ulei de terebentină, ușor solubil în parafină lichidă, uleiuri grase și în uleiuri volatile, greu solubil în apă (ușor solubil în apă încălzită la aproximativ 80 °C), practic insolubil în glicerol (IX.C.1).

Identificare. Spectrul în ultraviolet al soluției 0,25% m/V în alcool (*R*) prezintă un maxim la 289 nm (IX.C.24.1).

Punct de topire

Camfor natural: 174 — 180 °C (IX.C.10);

Camfor sintetic: 171 — 178 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică

Camfor natural: $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ pînă la $+43^\circ$ (10% m/V în alcool *R*) (IX.C.4);

Camfor sintetic: $[\alpha]_D^{20} = -1,5^\circ$ pînă la $+1,5^\circ$ (10% m/V în alcool *R*) (IX.C.4).

Aciditate-alkalinitate. 0,20 g camfor se dizolvă în 2 ml alcool (*R*) în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (*I*); soluția trebuie să rămână incoloră; se adaugă 0,10 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Apă. 1,0 g camfor se dizolvă în 5 ml eter de petrol (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Clor legat organic

Camfor natural. Lipsă (IX.C.13);

Camfor sintetic. Cel mult 0,02%.

0,20 g camfor se împachetează într-o rondelă de hîrtie de filtru cu porii fini, fără urme de clor, cu diametrul de 5 cm, care se aduce într-o capsulă de porțelan și se aprinde. Capsula se acoperă cu un pahar de laborator de 1 000 ml, cu pereții interiori umeziți cu apă; marginile capsulei trebuie să depășească marginile paharului astfel încît să se asigure pătrunderea aerului în pahar. După ardere se spală pereții interiori ai paharului cu 20 ml apă și se filtrează; 10 ml filtrat se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Reziduu prin volatilizare. 1,0 g camfor se încălzește pe baia de apă pînă la volatilizare într-o capsulă de porțelan în prealabil cîntărită și se usucă în etuvă, la 105 °C, pînă la masă constantă; nu trebuie să rămînă un reziduu ponderabil.

Dozare. 0,2 g camfor se dizolvă în 15 ml alcool fără aldehide (R). Se adaugă, sub agitare, 75 ml 2,4-dinitrofenilhidrazină în acid sulfuric (R) și se încălzește la fierbere pe baia de apă, la reflux, timp de 4 h. Se răcește, se diluează cu 200 ml acid sulfuric (R) 20 g/l, se lasă în repaus timp de 24 h și se filtrează printr-un creuzet filtrant G 3 în prealabil cîntărit. Precipitatul se spală cu cîte 10 ml apă pînă cînd apele de spălare au reacție neutră la hîrtia indicator universal (I). Creuzetul filtrant cu precipitat se usucă în etuvă, la 80 °C, pînă la masă constantă.

1 g precipitat corespunde la 0,458 g $C_{10}H_{16}O$.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic local; antipruriginos.

CAPSULAE

Capsule

Capsulele sînt preparate farmaceutice formate din învelișuri care conțin doze unitare de substanțe active asociate sau nu cu substanțe auxiliare; sînt destinate administrării pe cale orală*.

Gelatina și amidonul folosite la prepararea învelișului capsulelor precum și substanțele folosite pentru ajustarea consistenței acestora trebuie să corespundă prevederilor din farmacopee sau din alte normative de calitate. Se pot folosi și alte substanțe auxiliare cum ar fi: agenți de opaci-

* Capsulele care se administrează pe alte căi (de ex.: capsule rectale, capsule vaginale) necesită condiții speciale de formulare, preparare și prezentare; condițiile de calitate ale acestora sînt menționate în normativele produselor respective.

fiere, tensioactivi, conservanți antimicrobieni potriviți, precum și coloranți admiși de Ministerul Sănătății.

În formula de preparare, talcul trebuie să fie de cel mult 3%, acidul stearic de cel mult 1%, stearatul de magneziu sau stearatul de calciu de cel mult 1% și aerosilul de cel mult 10% din masa conținutului capsulei.

În funcție de natura învelișului, capsulele pot fi: capsule gelatinoase (tari și moi) sau capsule amilacee (cașete).

Descriere. *Capsulele gelatinoase tari (capsule operculate)* sînt preparate din gelatină; au formă de cilindri alungiți, rotunjiți la capete, care se închid prin îmbucare. Conțin de obicei amestecuri de substanțe sub formă de pulberi sau granulate.

Capsulele gelatinoase moi (perle) sînt constituite dintr-un înveliș continuu și moale de gelatină; au formă sferică sau ovală. Conțin substanțe active lichide sub formă de pastă sau substanțe solide în soluție.

Capsulele amilacee (cașete) sînt preparate din amidon; au formă de cilindri plați a căror diametre, puțin diferite ca mărime, permit închiderea acestora prin suprapunere și ușoară apăsare. Conțin substanțe sau amestecuri de substanțe sub formă de pulberi.

Dezagregare (IX.E.1). *Capsulele gelatinoase gastro-solubile* trebuie să se dezagreze în apă, în cel mult 30 min, dacă nu se prevede altfel.

Capsulele gelatinoase enterosolubile nu trebuie să se dezagreze în apă în soluție (R) în 120 min, dacă nu se prevede altfel și trebuie să se dezagreze în pancreatină-soluție alcalină (R) în cel mult 60 min.

Capsulele amilacee trebuie să se transforme în apă într-o masă moale după 30 s (IX.E.1. — metoda B).

Uniformitatea masei. Se efectuează luind în lucru 20 de capsule. Se cîntărește o capsulă intactă, se deschide, se îndepărtează conținutul și se cîntărește învelișul capsulei. În cazul capsulelor gelatinoase moi, după îndepărtarea conținutului, învelișul se spală, în prealabil, cu eter sau cu alt solvent potrivit, se usucă pînă cînd nu se mai percepe mirosul de solvent, apoi se cîntărește. Diferența dintre cele două cîntăriri reprezintă masa conținutului capsulei. Determinarea se repetă pe încă 19 capsule și se calculează masa medie a conținutului capsulei.

Față de masa medie calculată, masa individuală a conținutului unei capsule poate prezenta abaterile procentuale prevăzute în coloanele A din tabelul I; pentru cel mult două capsule se admit abaterile procentuale prevăzute în coloanele B.

Tabelul I

Masa medie a conținutului capsulei	Abatere admisă			
	Capsule gelatinoase		Capsule amilacee	
	A	B	A	B
pînă la 300 mg	±10%	±20%	±15%	±30%
300 mg și mai mult de 300 mg	±7,5%	±15%	±12%	±24%

Dozare. Dacă nu se prevede altfel, se folosește pulberea din 20 de capsule, cărora li se determină în prealabil masa medie a conținutului. Conținutul în substanță activă se determină conform prevederilor din monografia respectivă. Față de conținutul declarat în substanță activă se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II.

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă pe capsulă	Abatere admisă
plă la 10 mg	±10%
10 mg până la 100 mg	±7,5%
100 mg și mai mult de 100 mg	±5%

Conservare. În recipiente bine închise.

Observații. Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede uniformitatea conținutului în substanță activă pe capsulă.

Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede testul de dizolvare (IX.E.2).

CAPSULAE AMPICILLINI

Capsule cu ampicilină

Capsulele cu ampicilină conțin 250 mg ampicilină pe capsulă.

Capsulele cu ampicilină trebuie să corespundă prevederilor de la „Capsulae” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% ampicilină ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) sub formă de ampicilină trihidrat ($C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$) față de valoarea declarată.

Descriere. Capsule operculate care conțin o pulbere albă, fără miros sau cu miros slab caracteristic și cu gust amar.

Identificare

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: acetat de n-butyl (R)-acid acetic (R)-metanol (R)-1-butanol (R)-tampon fosfat pH 7,4 (R) (80:40:5:15:20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: pulberea din capsule, corespunzătoare la 0,25 g ampicilină trihidrat, se agită timp de 1 min cu 50 ml tampon fosfat pH 7,4 (R) și se filtrează;

Soluția b: ampicilină trihidrat (e.n.) 0,50% m/V în tampon fosfat pH 7,4 (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (50 μg ampicilină trihidrat);

b: 10 μl soluție b (50 μg ampicilină trihidrat-e.n.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata corespunzătoare ampicilinei trihidrat (e.n.) din dreptul punctului b. După pulverizare cu ninhidrină (R) 1 g/l în alcool (R) și încălzire la 80 °C timp de 5 min, petele se colorează în violet.

— La pulberea din capsule, corespunzătoare la 10 mg ampicilină trihidrat, se adaugă 2 ml apă, se agită, se adaugă 3 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și 6 ml apă; apare o colorație violetă.

Apă: 10,0 — 15,0%.

0,3 g pulbere din capsule se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. Ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

CAPSULAE CYCLOPHOSPHAMIDI

Capsule cu ciclofosfamidă

Capsulele cu ciclofosfamidă conțin 50 mg ciclofosfamidă pe capsulă.

Capsulele cu ciclofosfamidă trebuie să corespundă prevederilor de la „Capsulae” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 92,5% și cel mult 107,5% ciclofosfamidă ($C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$) sub formă de ciclofosfamidă cu o moleculă de apă ($C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$) față de valoarea declarată.

Descriere. Capsule operculate, care conțin o pulbere albă, fără miros.

Identificare

— Pulberea din capsule, corespunzătoare la 0,1 g ciclofosfamidă, se agită cu 10 ml apă și se filtrează. La filtrat se adaugă 5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); nu trebuie să se formeze un precipitat. Soluția se încălzește la fierbere; se formează un precipitat alb, insolubil în acid nitric 100 g/l (R)-solubil în amoniac 100 g/l (R).

— Pulberea din capsule, corespunzătoare la 0,1 g ciclofosfamidă, se agită cu 2,5 ml apă și se filtrează. La filtrat se adaugă 2 ml acid sulfuric (R) și se încălzește la fierbere; soluția se colorează în brun-închis. După răcire se adaugă, cu precauție, 2,5 ml hidroxid de sodiu (R) 200 g/l și se încălzește din nou. Se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

— La pulberea din capsule, corespunzătoare la 0,1 g ciclofosfamidă, se adaugă 3 ml acid nitric (R) și 1 ml acid sulfuric (R). Se încălzește pînă la îndepărtarea oxizilor de nitrogen și decolorarea soluției. Se răcește la aproximativ 20 °C și se adaugă 10 ml apă. Se încălzește la aproximativ 60 °C și se adaugă 10 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R); apare o colorație galben-intens și în timp se formează un precipitat galben.

Impurități inrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: benzen (R)-cloroform (R)-metanol (R) (50:25:25).

Soluție de aplicat: ciclofosfamidă 2,50% m/V în cloroform (R).

Conținutul a două capsule se agită cu 4 ml cloroform (R) timp de 5 min și se filtrează.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (250 μg ciclofosfamidă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, apoi se pulverizează uniform cu ninhidrină-soluție (R). Placa cromatografică se ține în etuvă, la 105 °C timp de 20 min, se răcește și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare ciclofosfamidei, de culoare brun-violetă, nu trebuie să apară alte pete.

Aciditate. Pulberea din capsule, corespunzătoare la 0,25 g ciclofosfamidă, se agită cu 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează. Soluția obținută trebuie să aibă pH-ul 4,0–6,0.

Dozare. La pulberea din capsule, corespunzătoare la 0,2 g ciclofosfamidă, se adaugă 20 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool. Amestecul se încălzește la fierbere, la reflux timp de 1 h. După răcire se adaugă 30 ml apă, 10 ml acid nitric 250 g/l (R), 20 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 5 ml nitrobenzen (R) și 5 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I). Amestecul se agită și se titrează excesul de nitrat de argint cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație portocalie.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,01305 g $C_7H_5Cl_2N_2O_2P$.

Conservare. Ferit de lumină și de umiditate, la cel mult 25 °C.
Separandum.

CAPSULAE NATRII IODIDI [¹³¹I]

Capsule cu iodură [¹³¹I] de sodiu

Capsulele cu iodură [¹³¹I] de sodiu conțin 3,7; 185; 370 și 925 MBq pe capsulă (0,1; 5; 10 și 25 mCi pe capsulă).

Capsulele cu iodură [¹³¹I] de sodiu conțin radionuclidul iod-131 adsorbit pe hidrogenofosfat de disodiu anhidru. Soluția de iodură [¹³¹I] de sodiu folosită pentru prepararea capsulelor cu iodură [¹³¹I] de sodiu conține tiosulfat de sodiu sau alți agenți reducători.

Iodul-131 este un izotop radioactiv al iodului și se obține prin iradierea cu neutroni a telurului.

Radioactivitatea, exprimată în iod-131, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de radioactivitatea declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Descriere. Capsule operculate, colorate diferit în funcție de radioactivitatea declarată.

Identificare

— Iodul-131 emite:

— radiații beta, cu energia principală de 0,610 MeV (89,7%);
— radiații gama, cu energia principală de 0,364 MeV (81,8%).

— Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 8,08$ zile.

Puritate radiochimică. Cel puțin 98,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radiochimice“ (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr. 1.

Developant: metanol (R)-apă (75:25).

Soluții de aplicat:

Soluția a: conținutul unei capsule se dizolvă în 5 ml apă, prin încălzire la aproximativ 40 °C.

Soluția b (cu purtător): 0,1 g iodură de potasiu (R), 0,2 g iodat de potasiu (R) și 1,0 g hidrogenocarbonat de sodiu (R), se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție b și 10 μl soluție a.

Banda de hîrtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 2 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea R_f pentru [¹³¹I] = 0,60 — 0,80; valoarea R_f pentru iodat [¹³¹I] = 0,00.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,9%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radionuclidice“ (IX.G).

Radioactivitate. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Măsurarea radioactivității“ (IX.G).

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Etichetare“ (IX.G).

Pe conținerele și pe ambalajele care conțin capsule de 3,7 MBq (0,1 mCi) /capsulă se prevede „pentru diagnostic“ iar pe conținerele și pe ambalajele care conțin capsule de 185, 370 și 925 MBq (5, 10 și 25 mCi) /capsulă se prevede „pentru uz terapeutic“.

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, la temperatura camerei (IX.G).

Perioada de valabilitate: 14 zile.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită în tratamentul tireotoxicozei, a cancerului tiroidian și a gușei.

CAPSULAE OXACILLINI NATRICI

Capsule cu oxacilină sodică

Capsulele cu oxacilină sodică conțin 250 mg oxacilină pe capsulă.

Capsulele cu oxacilină sodică trebuie să corespundă prevederilor de la „Capsulae“ și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% oxacilină ($C_{19}H_{19}N_3O_5S$) sub formă de oxacilină sodică cu o moleculă de apă ($C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$) față de valoarea declarată.

Descriere. Capsule operculate, care conțin o pulbere albă, cu miros slab caracteristic și gust amar.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Pregătirea plăcii. Pe placa cromatografică (10×20 cm) se aplică o pastă omogenă, preparată din 2 g silicagel GF₂₅₄ (R) și 4 ml tampon fosfat pH 7,4 (R). Placa cromatografică se activează la 80 °C timp de 30 min.

Developant: acetat de n-butyl (R)-acid acetic (R)-metanol (R)-1-butanol (R)-tampon fosfat pH 7,4 (R) (80 : 40 : 5 : 15 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : pulberea din capsule, corespunzătoare la 0,25 g oxacilină sodică, se agită cu 25 ml apă și se filtrează;

Soluția b : oxacilină sodică (e.n.) 1,0% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile :

a : 2 μl soluție a (20 μg oxacilină sodică);

b : 2 μl soluție b (20 μg oxacilină sodică-e.n.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a trebuie să apară o pată fluorescentă asemănătoare cu pata corespunzătoare oxacilinei sodice (e.n.), din dreptul punctului b. După pulverizarea uniformă cu reactivul de identificare, preparat din 2 ml clorură de fer (III) (R) 100 g/l, 2 ml hexaciaferat (III) de potasiu (R) 20 g/l și 6 ml acid clorhidric 100 g/l (R), petele se colorează în albastru.

Apă. Cel mult 6,0%.

0,2 g pulbere din capsule se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

Conservare. Ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

CAPSULAE RETINOLI ACETATIS

Capsule cu acetat de retinol

Sinonim: capsule cu acetat de vitamina A

Capsulele cu acetat de retinol conțin 50 000 U.I. acetat de retinol pe capsulă.

Capsulele cu acetat de retinol trebuie să corespundă prevederilor de la „Capsulae“ și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 120,0% acetat de retinol ($C_{22}H_{32}O_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Perle transparente, care conțin un lichid uleios, de culoare galbenă, cu miros și gust caracteristic.

Identificare. La conținutul unei capsule se adaugă 1 ml cloroform (R) și 2 ml clorură de stibiu (III) în cloroform-soluție saturată (R); apare imediat o colorație albastră trecătoare.

Dozare. Porțiunea din conținutul capsulelor, corespunzătoare la 50 000 U.I. acetat de retinol se dizolvă în 40 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat. 1 ml din această soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 326 nm.

Concentrația în acetat de retinol a probei de analizat se calculează conform formulei :

$$c = \frac{A \cdot 50 \cdot 1.900 \cdot M}{m}$$

în care :

- c* = concentrația în acetat de retinol a probei de analizat (în U.I./capsulă);
A = absorbanta soluției la 326 nm;
 1 900 = coeficient de transformare a absorbantei specifice a acetatului de retinol în unități internaționale de acetat de retinol pe gram;
M = masa medie a conținutului pe capsulă (în grame);
m = masa probei luate în lucru (în grame).

Conservare. *Separandum.*

CAPSULAE RIFAMPICINI

Capsule cu rifampicină

Capsulele cu rifampicină conțin 150 mg sau 300 mg rifampicină pe capsulă.

Capsulele cu rifampicină trebuie să corespundă prevederilor de la „Capsulae” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% rifampicină ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$) față de valoarea declarată.

Activitatea microbiologică este corespunzătoare la cel puțin 0,135 g respectiv la cel puțin 0,270 g rifampicină ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$).

Descriere. Capsule operculate care conțin o pulbere roșu-cărămizie până la roșu-brună, practic fără miros.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet și în vizibil al soluției folosite la „Dozare — Rifampicină” prezintă patru maxime: la 237 nm, la 254 nm, la 334 nm și la 475 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma obținută la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului *a* trebuie să apară o pată de culoare galben-portocalie, asemănătoare cu pata corespunzătoare rifampicinei (*e.n.*) din dreptul punctului *b* (IX.C.26.2).

Impurități înrudite chimic. 3-formilrifamicină SV, cel mult 0,5%; rifampicinchinonă, cel mult 1,5%; alți produși, cel mult 1,0% din fiecare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (*R*) sau silicagel G (*R*) (plăci cromatografice preparate cu tampon fosfat pH 7,4 *R*).

Developant: cloroform (*R*)-metanol (*R*) (90 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția *a* : pulberea din capsule, corespunzătoare la 0,5 g rifampicină, se agită cu cloroform (*R*), se completează cu același solvent la 25 ml,

într-un balon cotat și se filtrează. Soluția filtrată se folosește imediat după preparare.

Soluția *b* : rifampicină (*e.n.*) 2,0% m/V în cloroform (*R*) (se folosește imediat după preparare);

Soluția *c* : 3-formilrifamicină SV (*s.r.*) 0,010% m/V în cloroform (*R*);

Soluția *d* : rifampicinchinonă (*s.r.*) 0,030% m/V în cloroform (*R*);

Soluția *e* : 0,5 ml soluție *b* se diluează cu cloroform (*R*) la 50 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c*, *d* și *e*, se aplică soluțiile :

a : 20 μl soluție *a* (400 μg rifampicină);

b : 20 μl soluție *b* (400 μg rifampicină-*e.n.*);

c : 20 μl soluție *c* (2 μg 3-formilrifamicină SV-*s.r.*);

d : 20 μl soluție *d* (6 μg rifampicinchinonă-*s.r.*);

e : 20 μl soluție *e* (4 μg rifampicină-*e.n.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm (placa cu silicagel GF₂₅₄) sau la lumina zilei (placa cu silicagel G).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare rifampicinei, pot să apară pete cu același Rf cu al petelor din dreptul punctelor *c* și *d*; mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petelor din dreptul punctelor *c* și *d*. Dacă mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei principale din dreptul punctului *e*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

0,5 g pulbere din capsule se usucă la 80 °C, în vid, timp de 4 h (IX.C.15).

Bozare. *Rifampicină.* Pulberea din capsule corespunzătoare la 0,2 g rifampicină se agită cu 50 ml metanol (*R*) timp de 10 min, se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează. 1 ml soluție filtrată se diluează cu tampon fosfat pH 7,4 (*R*) la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 475 nm, folosind ca lichid de compensare tampon fosfat pH 7,4 (*R*).

$$A_1^{1\% \text{ cm}} \text{ la } 475 \text{ nm} = 187.$$

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. Ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

CAPSULAE TETRACYCLINI HYDROCHLORIDI

Capsule cu clorhidrat de tetraciclină

Capsulele cu clorhidrat de tetraciclină conțin 250 mg clorhidrat de tetraciclină pe capsulă.

Capsulele cu clorhidrat de tetraciclină trebuie să corespundă prevederilor de la „Capsulae” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% clorhidrat de tetraciclină ($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Capsule operculate care conțin o pulbere galbenă, practic fără miros, cu gust amar.

Identificare

— La 0,1 g pulbere din conținutul capsulelor se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație violetă. La adăugarea a 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) colorația devine brună sau roșu-brună.

— 0,1 g pulbere din conținutul capsulelor se agită cu 5 ml apă și se filtrează. În filtrat se adaugă 0,15 ml acid nitric 100 g/l (R) și 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Anhidroderivați. Cel mult 1,5%.

Pulberea din conținutul capsulelor corespunzătoare la aproximativ 0,15 g clorhidrat de tetraciclină se agită cu 50 ml acid clorhidric (R) 0,03 mol/l, se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează. 10 ml filtrat se aduc într-o pîlnie de separare și se procedează în continuare conform prevederilor de la *Tetracyclinum*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

0,5 g pulbere din conținutul capsulelor se usucă la 60°C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. Ferit de lumină și de umiditate.

CAPSULAE α -TOCOPHEROLI ACETATIS

Capsule cu acetat de α -tocoferol

Sinonim: capsule cu vitamina E

Capsulele cu acetat de α -tocoferol conțin 100 mg acetat de α -tocoferol pe capsulă.

Capsulele cu acetat de α -tocoferol trebuie să corespundă prevederilor de la „Capsulae” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 92,0% și cel mult 107,0% acetat de α -tocoferol ($C_{31}H_{52}O_4$) față de valoarea declarată.

Descriere. Perle transparente, care conțin un lichid uleios, fără miros și fără gust.

Identificare. Porțiunea din conținutul capsulelor, corespunzătoare la 25 mg acetat de α -tocoferol, se dizolvă în 25 ml alcool absolut (R). 10 ml din această soluție se aduc într-un balon de distilare, se adaugă 1 ml acid nitric (R) și se continuă determinarea conform prevederilor de la *α -Tocopheroli acetat*.

Dozare. O porțiune din conținutul capsulelor, corespunzătoare la 50 mg acetat de α -tocoferol se dizolvă în n-hexan (R) și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat. 2 ml din această soluție se diluează cu n-hexan (R) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

În paralel, se prepară o soluție-etalon 40% m/m acetat de α -tocoferol (s.r.) în ulei de floarea-soarelui (R). 50 mg din această soluție se prelucrează în aceleași condiții și cu aceeași reactivi cu soluția-probă.

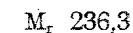
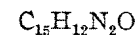
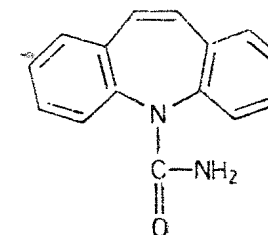
Se determină absorbanta soluției-probă și soluției-etalon la 284 nm, folosind ca lichid de compensare n-hexan (R).

Observație. La prepararea capsulelor cu acetat de α -tocoferol se folosește uleiul de floarea-soarelui (R) sau alte uleiuri vegetale și un stabilizant potrivit.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

CARBAMAZEPINUM

Carbamazepină



Carbamazepina este 5 H-dibenzo [b, f]-azepin-5-carboxamidă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{15}H_{12}N_2O$ raportat la substanța

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool și cloroform, insolubilă în apă și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g carbamazepină se agită, timp de 15 min, cu 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează; soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu carbamazepină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul de absorbție în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în alcool absolut (*R*), în cuvă de 2 cm, prezintă două maxime: la 238 nm și la 285 nm (IX.C.24.1).

— Carbamazepina prezintă o intensă fluorescență albastră în lumina ultravioletă la 366 nm.

— La 0,1 g carbamazepină se adaugă 2 ml acid nitric (*R*) și se încălzește pe baia de apă timp de 3 min; apare o colorație roșu-portocalie.

Punct de topire: 189 – 193 °C (IX.C.10).

Aciditate-alkalinitate. 10 ml soluție A se titrează cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l în prezență de 0,1 ml fenolftaleină-soluție (*I*); la adăugarea de cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l trebuie să apară o colorație roz. Se adaugă 0,2 ml roșu de metil-soluție (*I*) și se titrează cu acid clorhidric 0,01 mol/l. La adăugarea de cel mult 1 ml acid clorhidric 0,01 mol/l colorația trebuie să devină roșie.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Iminodibenzil. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (*R*).

Developant: toluen (*R*)-metanol (*R*) (95:5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: carbamazepină 2,50% m/V în cloroform (*R*);

Soluția b: 0,0050% m/V iminodibenzil (*s.r.*) în metanol (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (250 μg carbamazepină);

b: 10 μl soluție b (0,5 μg iminodibenzil-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer timp de 15 min, se pulverizează uniform cu dicromat de potasiu (*R*) 5 g/l într-un amestec format din un volum acid sulfuric (*R*) și patru volume apă și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare carbamazepinei, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și

intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b*. Se usucă în continuare placa la 140 °C timp de 15 min și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm. Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare carbamazepinei, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g carbamazepină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g carbamazepină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g carbamazepină se dizolvă în 50 ml alcool absolut (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu alcool absolut (*R*) la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 285 nm.

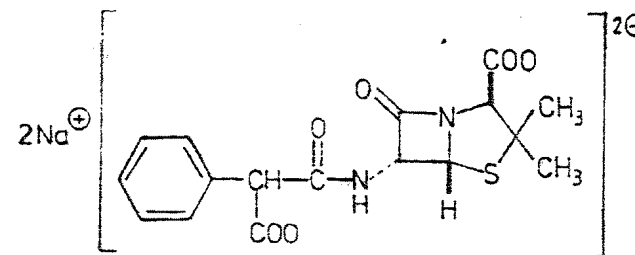
$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 285 nm = 490.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antiepileptic; tratamentul nevralgiei de trigemen.

CARBENCILLINUM NATRICUM

Carbencilina sodică



$C_{17}H_{16}N_2Na_2O_6S$

M_r 422,4

Carbencilina sodică este sarea disodică a acidului (2S, 5R, 6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-carboxi-fenilacetamido)-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilic. Conține cel puțin 91,0% și cel mult 100,5% peniciline totale exprimate în $C_{17}H_{16}N_2Na_2O_6S$ și cel mult 8,0% substanțe absorbante de iod raportat la substanța anhidră.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 770 μg carbenicilină ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$)/mg raportată la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, solubilă în alcool, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g carbenicilină sodică se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu carbenicilină sodică (*e.n.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 2 mg carbenicilină sodică se adaugă 2 mg sare de sodiu a acidului cromotrop (R) și 2 ml acid sulfuric (R). Eprubeta se introduce într-o baie de glicerol, la 150 °C și se agită din când în când; apare o colorație brună care în cel mult 2 min devine verzuie; după 3 min reappare colorația brună.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +182^\circ$ până la $+196^\circ$ (1% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită; raportat la substanța anhidră) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,60 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,0 – 8,0 (soluția A) (IX.C.22).

Benzilpenicilină sodică. Cel mult 5,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Pregătirea plăcii. Pe placa cromatografică (10 × 20 cm) se aplică o pastă omogenă, preparată din 2 g silicagel G (R) și 4 ml tampon fosfat pH 7,4 (R). Placa se activează la 80 °C timp de 30 min.

Developant: acetat de n-butil (R)-acid acetic (R)-1-butanol (R)-tampon fosfat pH 7,4 (R) (80 : 20 : 10 : 5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: carbenicilină sodică 1,0% m/V în apă;

Soluția b: benzilpenicilină sodică (*e.n.*) 0,050% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c și d, se aplică soluțiile:

a: 2 μl soluție a (20 μg carbenicilină sodică);

b: 1 μl soluție b (0,5 μg benzilpenicilină sodică-*e.n.*);

c: 2 μl soluție b (1 μg benzilpenicilină sodică-*e.n.*);

d: 3 μl soluție b (1,5 μg benzilpenicilină sodică-*e.n.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu reactivul de identificare, preparat din 2 ml clorură de fer (III) (R) 100 g/l,

2 ml hexacianoferrat (III) de potasiu (R) 20 g/l și 6 ml acid clorhidric 100 g/l (R).

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare carbenicilinei sodice, mai apare o altă pată cu același Rf cu al petei din dreptul punctului c, mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c.

Apă. Cel mult 5,5%.

0,2 g carbenicilină sodică se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține carbenicilină sodică 100 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține carbenicilină sodică 100 mg/ml.

Sterilitate. Carbenicilina sodică trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Peniciline totale. 1 g carbenicilină sodică se dizolvă în 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită al cărei pH a fost ajustat la 8,2 cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l, într-un flacon cu dop rodat. După dizolvare se ajustează din nou pH-ul la 8,2, se adaugă 50 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se încălzește pe baia de apă timp de 30 min, evitând absorbția dioxidului de carbon. După răcire se adaugă fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l până la colorație roz.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă hidroxidul de sodiu consumat de penicilinele totale din soluția de analizat.

1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l corespunde la 0,04224 g $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}$.

Substanțe absorbante de iod. 1,2 g carbenicilină sodică se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită, într-un flacon cu dop rodat (soluția-probă). La 10,0 ml soluție-probă se adaugă 2,5 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și 20,0 ml iod 0,05 mol/l. Se titrează imediat cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Diferența dintre cele două titrări (a) reprezintă iodul consumat de substanțele absorbante de iod din 10 ml soluție-probă.

La 1,0 ml soluție-probă se adaugă 9 ml apă proaspăt fiartă și răcită, 2,5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se lasă în repaus timp de 1 h. Se adaugă 2,7 ml acid clorhidric 1 mol/l, 30,0 ml iod 0,05 mol/l și se lasă la întuneric timp de 30 min. Se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Diferența dintre cele două titrări (b) reprezintă iodul consumat de acizii peniciloici eliberați prin hidroliză.

Concentrația în substanțe absorbante de iod se calculează conform formulei:

$$c = 1,0426 \frac{a \cdot c_1}{10 \cdot b - a}$$

în care:

- c = concentrația în substanțe absorbante de iod a probei de analizat (% m/m);
 a și b = diferențele titrărilor (în mililitri);
 c₁ = concentrația în peniciline totale a probei de analizat (% m/m);

$$1,0426 = \frac{\text{Masa moleculară relativă a sării de sodiu a acidului carbenicilpeniciloic (440,4)}}{\text{Masa moleculară relativă a carbenicilinei sodice (422,4)}}$$

Suma penicilinelor totale, a substanțelor absorbante de iod (calculate pe substanța neuscată) și a apei trebuie să fie de cel puțin 98,0% și cel mult 102,0%.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 5 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

CARBO MEDICINALIS

Cărbune medicinal

Sinonim: cărbune activ

Descriere. Pulbere neagră, fină, ușoară, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în toți solvenții uzuali (IX.C.1).

Soluția A. La 5,0 g cărbune medicinal, în prealabil uscat la 120 °C, se adaugă 100 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 5 min. După răcire se filtrează și soluția filtrată se completează la 100 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Soluția B. Amestecul folosit la determinarea sulfurilor se răcește, se completează cu apă la 50 ml și se filtrează.

Identificare. Încălzit la roșu, cărbunele medicinal arde lent, fără flacără.

Aciditate-alcălinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben. Se adaugă 0,2 ml acid clorhidric 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Arsen. La 1,0 g cărbune medicinal se adaugă 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește la fierbere timp de 5 min și se filtrează; soluția

nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,06%.

0,5 ml soluție B completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție B se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitrați. La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și se toarnă, cu precauție, pe pereții eprubetei, 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Sulfați. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Carbonizare incompletă. La 0,2 g cărbune medicinal se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; se încălzește la fierbere timp de 1 min, se răcește și se filtrează; soluția trebuie să fie incoloră.

Cianuri. La 5,0 g cărbune medicinal se adaugă 50 ml apă și 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R), într-un balon de distilare. Se colectează 2 ml distilat într-un flacon care conține 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se adaugă 0,15 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și se încălzește la fierbere. După răcire se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și acid clorhidric 100 g/l (R) pînă la reacție slab acidă; nu trebuie să apară o colorație albastră sau să se formeze un precipitat albastru.

Substanțe solubile în apă. Cel mult 1,0%.

20 ml soluție A se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită; reziduul obținut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Substanțe solubile în acid clorhidric. Cel mult 2,5%.

La 2,5 g cărbune medicinal, în prealabil uscat la 120 °C, se adaugă 15 ml apă și 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 5 min; după răcire amestecul se aduce cantitativ într-un balon cotat, se completează cu apă la 25 ml și se filtrează. 10,0 ml soluție filtrată se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită și reziduul obținut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Sulfuri. La 5,0 g cărbune medicinal, în prealabil uscat la 120 °C, se adaugă 25 ml apă, 15 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 5 min, într-un flacon acoperit cu hîrtie de filtru umectată cu acetat de plumb (II) 50 g/l (R); hîrtia nu trebuie să se coloreze în brun sau în negru.

Pierdere prin uscare. Cel mult 12,0%.

1 g cărbune medicinal se usucă la 120 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 4,0%.

1 g cărbune medicinal în prealabil uscat la 120 °C, se umectează cu 1 ml alcool (R), se încălzește pe flacără pînă la îndepărtarea alcoolului și se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

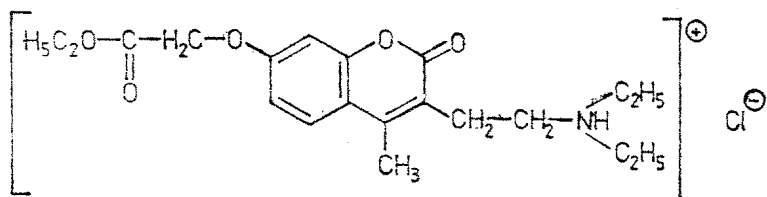
Putere de adsorbție. 0,1 g cărbune medicinal, în prealabil uscat la 120 °C, se introduce într-un cilindru de 50 ml cu dop rodat, se adaugă 20,0 ml albastru de metilen-soluție (R) și se agită energic pînă la decolorare. Se adaugă în continuare 10,0 ml albastru de metilen-soluție (R), în porțiuni de câte 2 ml, se agită după fiecare adăugare și se lasă în repaus să sedimenteze; lichidul trebuie să fie decolorat.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de umiditate.

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Adsorbant.

CARBOCROMENI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de carbocromenă



$C_{20}H_{27}NO_5 \cdot HCl$

M_r 397,9

Clorhidratul de carbocromenă este 3-(β -dietilaminoetil)-4-metil-7-(carboximetoxi)-2H-1-benzopirani-2-onă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{20}H_{27}NO_5 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, ușor solubil în alcool, puțin solubil în acetonă, foarte greu solubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g clorhidrat de carbocromenă se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de carbocromenă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă două maxime: la 217 nm și la 320 nm (IX.C.24.1).

— La 5 mg clorhidrat de carbocromenă se adaugă 1 ml clorhidrat de hidroxilamină (R) soluție saturată în alcool (R), se încălzește la fierbere, se răcește, se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R) și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-brună.

— La 10 mg clorhidrat de carbocromenă se adaugă 2 ml acid citric (R) soluție saturată în anhidridă acetică (R) și se încălzește la fierbere; apare o colorație roșu-vișinie.

— 1 ml soluție A se diluează cu 4 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 159 – 162 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 3,5 – 5,5 (soluția A) (IX.C.22).

Clorhidrat de 3-(β -dietilaminoetil)-4-metil-7-(carbohidroximetoxi)-2H-1-benzopirani-2-onă. Cel mult 1,0%.

0,1 g clorhidrat de carbocromenă se dizolvă în 10 ml cloroform (R), într-o pîlnie de separare și se agită timp de 2 min cu 50 ml hidrogenofosfat de disodiu ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$) (R) 100 g/l (pH 8,5). După separarea straturilor, 25,0 ml din stratul apos se amestecă cu 15 ml acid clorhidric 1 mol/l și se diluează cu apă la 50 ml, într-un balon cotate (soluția-probă). Se determină absorbanta soluției la 324 nm, folosind ca lichid de compensare apă.

Concentrația în clorhidrat de 3-(β -dietilaminoetil)-4-metil-7-(carbohidroximetoxi)-2H-1-benzopirani-2-onă a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = 2,2 \cdot A_{324}$$

în care:

c = concentrația în clorhidrat de 3-(β -dietilaminoetil)-4-metil-7-(carbohidroximetoxi)-2H-1-benzopirani-2-onă a probei de analizat (% m/m);

A_{324} = absorbanta soluției-probă la 324 nm;

2,2 = factor care corespunde la 0,1 g clorhidrat de carbocromenă.

Clorhidrat de 3-(β -dietilaminoetil)-4-metil-7-hidroxi-2H-1-benzopirani-2-onă. Cel mult 1,0%.

0,3 g clorhidrat de carbocromenă se dizolvă în apă și se diluează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate (soluția 1). 10,0 ml soluție 1 se aduc într-un flacon de 50 ml, se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min. După răcire, amestecul se aduce cantitativ într-un balon cotate și se diluează cu apă la 100 ml (soluția-probă).

În paralel, se prepară o probă-martor, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 10,0 ml soluție 1, folosind 1 ml acid clorhidric 1 mol/l în loc de 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l.

Se determină absorbanta soluției-probă la 365 nm, folosind ca lichid de compensare proba-martor.

Concentrația în clorhidrat de 3-(β -dietilaminoetil)-4-metil-7-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-onă a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = 2,7 \cdot A_{365}$$

în care:

- c = concentrația în clorhidrat de 3-(β -dietilaminoetil)-4-metil-7-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-onă a probei de analizat (% m/m);
 A_{365} = absorbanta soluției-probă la 365 nm;
 2,7 = factor care corespunde la 0,3 g clorhidrat de carbocromenă.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de carbocromenă se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de carbocromenă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g clorhidrat de carbocromenă se dizolvă în 50 ml cloroform (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație roșu-violeacee.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03979 g $C_{20}H_{27}NO_5 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos.

CARBOXYMETHYLCELLULOSUM NATRICUM

Carboximetilceluloză sodică

Sinonim: Carmellosum

Carboximetilceluloză sodică este sarea de sodiu a policarboximetil-eterului de celuloză. Conține cel puțin 6,5% și cel mult 10,8% sodiu (Na) raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere granuloasă sau fibroasă, albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust mucilaginos (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Se dispersează în apă formând soluții coloidale viscoase, limpezi sau opalescente. Practic insolubilă în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. Carboximetilceluloză sodică, corespunzătoare la 1,0 g carboximetilceluloză sodică uscată, se dispersează uniform, prin agitare energetică, în 90 ml apă proaspăt fiartă și răcită, încălzită la aproximativ 70 °C și se continuă agitarea până la obținerea unei soluții coloidale. După răcire se completează la 100 ml cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— La 1 ml soluție A diluată cu un volum egal de apă se adaugă 0,3 ml 1-naftol în metanol (R); peste această soluție se adaugă 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide trebuie să se formeze un inel roșu-purpuriu.

— 5 ml soluție A se încălzesc la fierbere timp de 5 min; soluția trebuie să rămână limpede.

— La 10 ml soluție A se adaugă 10 ml clorură de calciu 200 g/l (R); nu trebuie să se formeze un precipitat gelatinos.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Viscozitate aparentă. Determinarea viscozității se efectuează pe o soluție 1% m/m sau 2% m/m.

Se cântărește carboximetilceluloză sodică, corespunzătoare la carboximetilceluloză sodică uscată, necesară obținerii a 200 g soluție și se aduce, în mici porțiuni și sub agitare, peste aproximativ 180 ml apă încălzită la 60 – 70 °C. Se continuă agitarea până la dispersarea completă a carboximetilcelulozei sodice, se completează cu apă la 200 g și se ține soluția la temperatura de 20 °C timp de 1 h, agitând din când în când. Viscozitatea se determină cu viscozimetrul rotațional (Brookfield) la temperatura de $20 \pm 0,1$ °C, dacă producătorul nu prevede altfel. Se alege corpul de imersi și viteza de rotație în funcție de viscozitate sau în funcție de codul corespunzător viscozității declarate pe etichetă. Citirea se efectuează după 3 min de la începutul mișcării de rotație a corpului de imersi.

Pentru carboximetilceluloză sodică cu viscozitatea aparentă de 100 mPa · s sau mai mică, viscozitatea aparentă trebuie să fie de cel puțin 80,0% și de cel mult 120,0% față de valoarea declarată. Pentru carboximetilceluloză sodică cu viscozitatea aparentă mai mare de 100 mPa · s, viscozitatea aparentă trebuie să fie de cel puțin 75,0% și de cel mult 140,0% față de valoarea declarată.

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon obținute prin diluarea (5 : 95) cu acid clorhidric 10 g/l (R) a unei soluții-etalon preparate din 0,60 ml cobalt-E.c., 2,4 ml fer-E.c. și 7 ml acid clorhidric 10 g/l (R) (IX.C.2).

pH = 6,0 – 8,0 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,25%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 10,0%.

1 g carboximetilceluloză sodică se usucă la 105 °C timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel puțin 20,0% și cel mult 33,3%, corespunzător la cel puțin 6,5% și cel mult 10,8% sodiu (Na) raportat la substanța uscată.

0,5 g carboximetilceluloză sodică se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

1 mg sulfat de sodiu corespunde la 0,3238 mg sodiu (Na).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de umiditate.

Observație. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze denumirea substanței, viscozitatea aparentă (în milipascali-secundă) sau codul corespunzător viscozității, concentrația soluției (% m/m) și temperatura la care se determină viscozitatea.

CARVI FRUCTUS

Fruct de chimen

Fructul matur al plantei *Carum carvi* L. (Apiaceae). Conține cel puțin 3,0% V/m ulei volatil.

Descriere. Caractere macroscopice. Fructe formate din două mericarpe de obicei separate, alungite, elipsoidale, ușor arcuate, turtite lateral, lungi de 3 — 7 mm, cu diametrul de 1 — 1,5 mm, cenușiu-brune, cu cinci coaste longitudinale proeminente, de culoare mai deschisă.

Miros puternic, caracteristic, gust înțepător, aromat (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a mericarpului este de formă pentagonală, cu cinci proeminente corespunzătoare coastelor, în care se află fasciculele libero-lemnoase, înconjurate de fibre sclerificate. Celulele epicarpului sînt dreptunghiulare sau poligonale, cu cuticula fin striată. Mezocarpul conține șase canale secretoare cu ulei volatil, dintre care patru sînt dispuse în regiunea convexă a fructului, iar două în regiunea comisurală. Endocarpul este format din celule mici, alungite tangențial, cu pereții subțiri. Albumenul este constituit din celule cu pereții îngroșați, care conțin granule de aleuronă și druze mici de oxalat de calciu (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceeași plantă. Fructe necorespunzătoare (seci, rupte, înnegrite), cel mult 2,0%; resturi de pedunculi și alte părți din plantă, cel mult 1,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Apă. Cel mult 9,0%.

20 g pulbere de fruct de chimen (IV) se antrenează cu vapori de solvenți organici (IX.C.16.2).

Cenușă. Cel mult 7,0%.

1 g fruct de chimen se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 1,5% (IX.C.17).

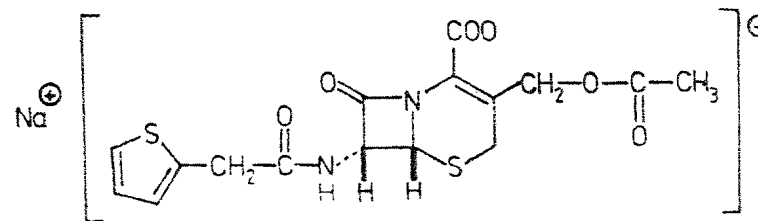
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale” (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Carminativ; aromatizant.

CEFALOTINUM NATRICUM

Cefalotină sodică



$C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$

M_r 418,4

Cefalotina sodică este sarea de sodiu a acidului (6 R, 7 R)-3-(hidroximetil)-8-oxo-7-[2-(2-tienil)acetamido]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilic, acetat. Conține cel puțin 90,0% $C_{16}H_{15}N_2O_6S_2$ raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 850 μ g cefalotină ($C_{16}H_{15}N_2O_6S_2$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, greu solubilă în alcool, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu cefalotină sodică (e.n.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 20 mg cefalotină sodică se adaugă 2 ml acid sulfuric (R) 80% V/V care conține 1% V/V acid nitric (R); apare o colorație verde-oliv care devine roșu-brună.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +124^\circ$ pînă la $+134^\circ$ (5% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția 3% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie limpede și incoloră. După 4 h, o eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,60 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 4,5 – 7,0 (10% m/V) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Absorbanta unei soluții 0,002% m/V, determinată la 237 nm, trebuie să fie cuprinsă între 0,65 și 0,72 (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R). Placa se activează la 105 °C timp de 30 min.

Developant: 1-propanol (R)-acetat de etil (R)-apă (60:10:50).

Soluții de aplicat:

Soluția a: cefalotină sodică 1,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: cefalotină sodică (e.n.) 1,0% m/V în metanol (R);

Soluția c: acid 7-aminocefalosporanic (s.r.) 0,010% m/V într-un amestec de volume egale de acetonă (R) și apă care conține 5% m/V hidrogenocarbonat de sodiu (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg cefalotină sodică);

b: 10 μl soluție b (100 μg cefalotină sodică-e.n.);

c: 10 μl soluție c (1 μg acid 7-aminocefalosporanic-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu o soluție proaspăt preparată din două volume de hexacianoferat (III) de potasiu (R) 10 g/l în alcool (R) 50% V/V și un volum de clorură de fer (III) (R) 50 g/l în alcool (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare cefalotinei sodice, cu același Rf cu al petei corespunzătoare cefalotinei sodice (e.n.) din dreptul punctului b, mai apare o altă pată, cu același Rf cu al petei corespunzătoare acidului 7-aminocefalosporanic (s.r.), mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei acidului 7-aminocefalosporanic din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,5%.

0,5 g cefalotină sodică se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține cefalotină sodică 50 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține cefalotină sodică 70 mg/ml.

Sterilitate. Cefalotina sodică trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Cefalotină. 0,1 g cefalotină sodică se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate (soluția-probă). La 5,0 ml soluție-probă se adaugă 2,5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus timp de 20 min. Se adaugă 10 ml tampon acetat pH 4,6 (R), 2,5 ml acid clorhidric 1 mol/l și 20,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 20 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

La 5,0 ml soluție-probă se adaugă 10 ml tampon acetat pH 4,6 (R) și 20,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 20 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de cefalotina din cei 5 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată din 0,1 g cefalotină sodică (e.n.) prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Concentrația în cefalotină (exprimată în $C_{16}H_{16}N_2O_6S_2$) a probei se calculează ținînd seama de concentrația în cefalotină (exprimată în $C_{16}H_{16}N_2O_6S_2$) a etalonului național.

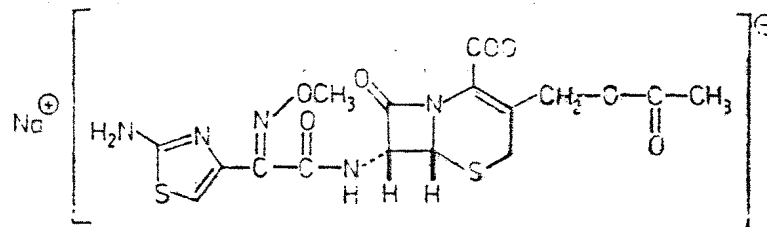
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.4).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

CEFOTAXIMUM NATRICUM

Cefotaximă sodică



$C_{16}H_{16}N_7NaO_7S_2$

M_r 477,4

Cefotaxima sodică este sarea de sodiu a acidului (6 R, 7 R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)glioxilamido]-3-(hidroximetil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo

[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilic 7²-(Z) (O-metiloximă), acetat. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros sau cu miros foarte slab caracteristic și gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, foarte greu solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu cefotaximă sodică (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% m/V în apă prezintă două maxime: la 236 nm și la 260 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg cefotaximă sodică se adaugă 0,2 ml acid sulfuric (*R*) 80% V/V care conține 1% V/V acid nitric (*R*); apare o colorație galbenă care devine rapid brun-roșcată.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (*R*) colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția 1% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie limpede. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,50 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$ până la $+64^\circ$ (1% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită; raportat la substanța anhidră) (IX.C.4).

Absorbția luminii. Absorbanta unei soluții 0,002% m/V în acid clorhidric (*R*) 0,1 mol/l în metanol (*R*), proaspăt preparat, determinată la 262 nm nu trebuie să difere cu mai mult de $\pm 3\%$ față de absorbanta unei soluții de cefotaximă sodică (*s.r.*) 0,002% m/V în acid clorhidric (*R*) 0,1 mol/l în metanol (*R*), proaspăt preparat (IX.C.24.1).

Absorbantele se raportează la substanța anhidră.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

0,5 g cefotaximă sodică se calcinează cu acid sulfuric (*R*). Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Cel mult 4,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (*R*).

Developant: acetat de etil (*R*)-alcool (*R*)-apă-acid formic anhidru (*R*) (60 : 25 : 15 : 1).

Vasul cromatografic se saturează timp de 2 h.

Soluții de aplicat:

Soluția a : cefotaximă sodică 2,0% m/V în apă;

Soluția b : cefotaximă sodică (*s.r.*) 0,020% m/V în apă;

Soluția c : cefotaximă sodică (*s.r.*) 0,040% m/V în apă;

Soluția d : cefotaximă sodică (*s.r.*) 0,080% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c* și *d*, se aplică soluțiile :

a : 10 μl soluție a (200 μg cefotaximă sodică) ;

b : 10 μl soluție b (2 μg cefotaximă sodică-*s.r.*) ;

c : 10 μl soluție c (4 μg cefotaximă sodică-*s.r.*) ;

d : 10 μl soluție d (8 μg cefotaximă sodică-*s.r.*) .

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare cefotaximei sodice, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *c*.

pH = 4,5 – 6,5 (10% m/V) (IX.C.22).

Apă. Cel mult 6,0%.

0,2 g cefotaximă sodică se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține cefotaximă sodică 50 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține cefotaximă sodică 40 mg/ml. Timpul de observație este de 48 h.

Sterilitate. Cefotaximă sodică trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. 0,1 g cefotaximă sodică se dizolvă în 25 ml acid acetic anhidru (*R*), se adaugă 20 ml dioxan (*R*), albastru de bromfenol (*I*) 10 g/l în alcool absolut (*R*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la decolorare.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02387 g C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

CERA FLAVA

Ceară galbenă

Ceara galbenă este produsul obținut prin topirea fagurilor de albine (*Apis mellifica*, *Apidaeae*). Conține cel puțin 70,0% și cel mult 75,0% esteri ai alcoolilor superiori (C_{26-32}) cu acizii palmitic, hidroxi-palmitic și cerotic, 14,0% acizi grași liberi, 12,0% hidrocarburi corespunzătoare alcoolilor de ceară și cantități mici de alcooli liberi și sitosterină.

Descriere. Masă solidă sub formă de plăci cu aspect uniform, cel puțin în jumătatea superioară a masei, cu fractură mată și granuloasă de culoare galbenă sau brun-deschis, cu miros slab caracteristic de miere, fără gust (IX.B).

Ceara galbenă topită pe baia de apă se prezintă ca un lichid limpede, de culoare galbenă.

Solubilitate. Ușor solubilă în benzen, cloroform și uleiuri volatile, solubilă în eter prin încălzire, greu solubilă în alcool la fierbere, practic insolubilă în apă și alcool; miscibilă în stare topită cu parafină, vaselină albă și uleiuri grase (IX.C.1).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,950 - 0,966$ (IX.C.3).

Indice de aciditate: 17 - 22 (IX.C.5.1).

Indice de ester: 66 - 80 (IX.C.5.2).

Indice de peroxid. Cel mult 5 (IX.C.5.5).

Indice de saponificare: 83 - 104 (IX.C.5.7).

Punct de topire: 62 - 65 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,60 g ceară galbenă se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml cloroform (R); soluția trebuie să fie limpede și colorată în galben. Culoarea soluției nu trebuie să fie mai intensă decât culoarea unei soluții-etalon preparate din 0,40 ml cupru-E.c., 1,0 ml cobalt-E.c., 8,0 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

Coloranți sintetici. 0,60 g ceară galbenă se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml cloroform (R), se adaugă 0,2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se agită ușor; nu trebuie să apară o colorație roșie.

Acid stearic. 1,0 g ceară galbenă și 20 ml alcool (R) se încălzesc pe baia de apă într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux. Amestecul se răcește și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. Soluția filtrată trebuie să fie incoloră și neutră la hîrtia de turnesol albastră (I).

Grăsimi, ceară Japonică, săpun. La 1,0 g ceară galbenă se adaugă 20 ml apă, 15 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și se ține pe baia de apă timp de 30 min. Soluția filtrată trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă. Soluția se acidulează cu acid clorhidric (R); lichidul trebuie să rămînă limpede sau cel mult slab turbure.

Rășini. La 0,10 g ceară galbenă se adaugă 15 ml anhidridă acetică (R) și se încălzește pe baia de apă. Se răcește și se filtrează prin hîrtie de filtru

cu porii fini. La 2,0 ml soluție filtrată se adaugă 0,1 ml acid sulfuric (R) 500 g/l; nu trebuie să apară o colorație violetă.

Ceară de Carnauba. 0,10 g ceară galbenă se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 20 ml 1-butanol (R) și se răcește; din amestec se separă o masă cristalină. Nu trebuie să se observe o masă amorfă.

Parafină. La 5,0 g ceară galbenă se adaugă 25 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 4 h într-un balon prevăzut cu refrigerent. La reziduul obținut se adaugă 20 ml glicerol (R) și 100 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C; soluția trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros.

CETACEUM

Cetaceu

Ceară cristalină purificată, care provine din cavitățile craniene și pericraniene ale cașalotului *Physeter macrocephalus* L. sau *Physeter catodon* L. (*Physeteridae*) și în care predomină palmitatul sau miristatul de cetil.

Descriere. Solzi sau masă albă cu aspect cristalin și structură lamelară, care clivează ușor în foite translucide, sidefii, onctuoase la pipăit, cu miros slab caracteristic și gust fad (IX.B).

Umectat cu alcool sau ulei vegetal devine ușor pulverizabil. Topit pe baia de apă se prezintă ca un lichid limpede și incolor.

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform, eter, eter de petrol și sulfură de carbon, solubil în alcool încălzit la aproximativ 70 °C, practic insolubil în apă. Topit pe baia de apă este miscibil cu uleiuri grase și volatile (IX.C.1).

Aspectul soluției. 1,0 g cetaceu se dizolvă în 5 ml cloroform (R). Trebuie să se obțină o soluție limpede și incoloră (IX.C.2).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,9400 - 0,9550$ (IX.C.3).

Indice de aciditate. Cel mult 2 (IX.C.5.1).

3,0 g cetaceu se dizolvă prin încălzire în 40 ml xilen (R) într-un flacon prevăzut cu refrigerent. Se adaugă 20 ml alcool (R) în prealabil neutralizat cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool la fenoltaleină-soluție (I) și se titrează fierbinte cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool.

Indice de iod. Cel mult 8 (IX.C.5.4).

Indice de peroxid. Cel mult 8 (IX.C.5.5).

Indice de refracție: $n_D^{75} = 1,430 - 1,435$ (IX.C.5.6).

Indice de saponificare: 115 - 135 (IX.C.5.7).

Substanțe nesaponificabile: 45 - 52% (IX.C.6). Se iau în lucru 5 g cetaceu.

Punct de picurare: 43 - 50 °C (IX.C.8).

Aciditate. 0,5 g cetaceu se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, în 45 ml alcool (R) în prealabil neutralizat cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la fenolftaleină-soluție (I), se răcește și se filtrează; soluția trebuie să rămână incoloră. La adăugarea de 0,15 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Acid stearic. 1 g cetaceu se dizolvă în 10 ml amoniac concentrat (R), prin încălzire la aproximativ 40 °C și se filtrează cald. După răcire, filtrul trebuie să fie cel mult opalescent, iar la acidulare cu acid clorhidric (R) nu trebuie să se formeze un precipitat floconos.

Ceară. 1,0 g cetaceu se dizolvă în 20 ml eter (R). Soluția trebuie să rămână limpede.

Impurități insolubile. 1,0 g cetaceu se dizolvă în 5 ml clorofom (R), prin încălzire la aproximativ 40 °C; soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Parafină. 0,5 g cetaceu se dizolvă în 25 ml alcool (R) încălzit la aproximativ 40 °C. Soluția trebuie să rămână limpede.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Observație. Anual se controlează aspectul în stare topită și indicele de peroxid al produsului.

CHAMOMILLAE FLOS

Floare de mușețel

Inflorescența plantei *Chamomilla recutita* Rauschert (*Matricaria chamomilla* L.) (*Asteraceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 0,4% V/m ulei volatil de culoare albastră.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Antodii late de obicei de 1,5 — 2 cm, cu involuclu format din trei rânduri de foliole involucrale verzi, lanceolate, scuamoase, imbricate și scarioase pe margine. Pedunculul, lung de cel mult 2 cm, poartă receptacul emisferic sau conic, înalt de 3 — 6 mm și lat de 2 — 3 mm, cu 12 — 18 flori marginale femele, cu o ligulă albă, laterală, de 4 — 6 mm lungime, tridințată la vîrf și cu trei nervuri. Florile centrale foarte numeroase, hermafrodite, galbene, tubuloase, lungi de 2 — 3 mm, au corola cu cinci dinți, cinci nervuri și androceu sinanter care înconjoară stilul cu stigmat bifurcat.

Miros aromat, caracteristic, gust ușor amar (IX.D.1).

Caractere microscopice. Epiderma foliolelor involucrale este formată din celule alungite, sinuoase, acoperite cu o cuticulă striată și prevăzute cu stomate și peri glandulari cu piciorul scurt și glanda pluricelulară, biseriată. Receptacul prezintă o epidermă cu striatii cuticulare și este străbătut de mai multe canale secretoare și de fascicule libero-lemnoase însoțite de fibre. Corola florilor ligulate și tubuloase prezintă celule izodiametrice sau alungite, cu marginea mai mult sau mai puțin sinuoasă și peri glandulari de

aceleși tip cu cei descriși anterior. Fața superioară a petalelor florilor ligulate prezintă numeroase papile. Grăuncioarele de polen, triunghiular-rotunjite, cu diametrul de aproximativ 30 μm, prezintă trei pori germinativi (IX.D.2).

Chamomilla suaveolens (Pursh) Rydb. (*Matricaria discoidea* DC.). Nu se admite înlocuirea cu inflorescențe lipsite de flori ligulate și cu flori tubuloase verzi, cu patru dinți.

Matricaria perforata Mèrat (*Matricaria inodora* L.). Nu se admite înlocuirea cu inflorescențe fără miros, cu receptacul semiglobulos și plin în interior.

Anthemis sp. Nu se admite înlocuirea cu inflorescențe formate din flori cu receptacul acoperit de palei.

Părți din aceeași plantă. Flori brunificate, cel mult 5,0%; resturi de frunze și tulpini, cel mult 1,0%; flori cu pedunculul mai lung de 2 cm, cel mult 5,0%; flori sfărimate care trec prin sita V, cel mult 11,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 2,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,25% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g floare de mușețel se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 11,0%.

1 g floare de mușețel se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produse vegetale“ (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiinflamator; antispastic.

CHELIDONII HERBA

Rostopască

Partea aeriană înflorită a plantei *Chelidonium majus* L. (*Papaveraceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 0,4% alcaloizi totali exprimați în chelidonină (C₂₀H₁₉O₅N).

Descriere. *Caractere macroscopice.* Tulpini cilindrice, ramificate, prevăzute cu peri lungi și rari. Frunze alterne, sesile sau pedunculate, penat-partite în 5 — 7 lobi rotunjiți, crenelați pe margine, cu lobul termina mai mare și de obicei trilobat, de culoare verde pe fața superioară și verde-cenușie pe fața inferioară. Florile, reunite în inflorescențe umbeliforme, așezate la vîrfurile ramurilor, au la baza pedunculilor bractee scuamiforme; caliciu format din două sepale caduce, corolă formată din patru petale ovate de culoare galbenă, numeroase stamine, ovar uni-

locular, bicarpelat și multiovular care se transf ormă la maturitate într- capsulă siliculiformă cu semințe ovale, brune.

Miros slab caracteristic, gust amar, iritant (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a tulpinii prezintă o epidermă cu peri tectori pluricelulari, 2 — 3 straturi de celule colenchimatoase, alungite tangențial și 5 — 6 straturi de fibre lignificate, galbene, cu lemn larg; fasciculele libero-lemnoase, colaterale, sînt dispuse circular și însoțite de laticifere articulate în regiunea liberiană, cu un conținut galben-brun.

Secțiunea transversală a frunzei prezintă o epidermă superioară cu celule izodiametrice, rotunjite sau ondulate, lipsită de stomatite. Epiderma inferioară este formată din celule ondulate, cu numeroase stomate de tip anomocitic. Parenchimul palisadic este format dintr-un singur strat de celule; parenchimul lacunar, format din 4 — 6 straturi de celule, este bogat în spații intercelulare. Fasciculul libero-lemnos, colateral, este înconjurat de un periciclu colenchimatos și însoțit de numeroase laticifere în regiunea liberiană, cu un conținut galben-brun.

Pulberea, de culoare verde, conține fragmente de frunze cu epiderma formată din celule cu marginea sinuoasă și stomate de tip anomocitic, fragmente de frunze și tulpini cu fascicule libero-lemnoase însoțite de vase laticifere, de culoare brună, situate în regiunea liberului, fragmente de peri lungi, multicelulari, grăunciori de polen, fragmente din umbелеle florale reprezentate de celule cu pereții subțiri și numeroase picături de ulei (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: 1-propanol (R)-acid formic anhidru (R)-apă (90:1:9).

Soluție de aplicat: La 0,75 g pulbere de rostopască (VI) se adaugă 200 ml acid acetic (R) 120 g/l, într-un balon, se acoperă cu o pîlnie și se ține în baia de apă timp de 30 min, agitînd des. După răcire, se diluează cu acid acetic (R) 120 g/l la 250 ml și se filtrează; se îndepărtează primii 20 ml filtrat. 50 ml filtrat se alcalinizează cu amoniac concentrat (R), pînă la pH 9 — 10 și se agită de două ori cu cîte 30 ml cloroform (R), într-o pîlnie de separare. Soluțiile cloroformice reunite se usucă pe sulfat de sodiu anhidru (R), se filtrează și se evaporă la sicitate, în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer. Reziduil se dizolvă în 1 ml metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică 20 μl din soluția de mai sus pe o distanță de 2 cm, sub formă de bandă.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează:

- la lumina zilei;
- în lumina ultravioletă la 366 nm;
- la lumina zilei după pulverizare cu tetraiodobismutat (III) de

potasiu pentru cromatografie (R), uscare la aer timp de cîteva minute și pulverizare cu nitrit de sodiu-soluție (R).

Înainte de pulverizare, pe cromatograma examinată la lumina zilei și în lumina ultravioletă la 366 nm, trebuie să apară următoarele pete:

— o pată cu Rf de aproximativ 0,10, de culoare galbenă, cu fluorescență galben-intens;

— o pată cu Rf de aproximativ 0,35, de culoare portocalie, cu fluorescență portocalie (sanguinarină).

Pe cromatogramă mai pot să apară următoarele pete:

— o pată cu Rf de aproximativ 0,15, de culoare galben-luminos, cu fluorescență galbenă (cheleritrină);

— alte pete fluorescente, de culoare galbenă, albastră și portocalie, cu Rf mai mare decît al sanguinarinei.

După pulverizare cu reactivii de identificare, pe cromatograma examinată la lumina zilei trebuie să apară pe lîngă petele menționate anterior, următoarele pete colorate în brun-roșcat:

— o pată cu Rf de aproximativ 0,50 (chelidonină);

— alte pete cu Rf mai mare decît al chelidoninei.

Pe cromatogramă mai poate să apară o pată cu Rf de aproximativ 0,25 (protropină).

Părți din aceeași plantă. Părți din plantă brunificate sau decolorate, cel mult 3,0%; tulpini lignificate, cel mult 1,0%; tulpini fără frunze și flori, cel mult 1,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g rostopască se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 15,0%.

1 g rostopască se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 10 g pulbere de rostopască (VI) se umectează uniform cu un amestec format din 10 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și 5 ml alcool (R). Se lasă la macerat într-un pahar de laborator acoperit, timp de 4 h, se aduce cantitativ într-un cartuș de hîrtie de filtru și se extrage cu cloroform (R) într-un aparat de extracție—continuă pe baia de apă, timp de 6 h. Soluția cloroformică se usucă pe sulfat de sodiu anhidru (R), se filtrează cantitativ într-un balon de distilare și se concentrează pe baia de apă pînă la un volum de aproximativ 5 ml. Se adaugă 10,0 ml acid sulfuric 0,01 mol/l și se continuă distilarea pînă la îndepărtarea urmelor de cloroform. Pe pereții balonului de distilare se depune o substanță grasă care se îndepărtează prin filtrarea conținutului balonului prin vată; balonul și vata se spală cantitativ cu mici porțiuni de apă. La filtrat se adaugă roșu de metil-soluție (I) și excesul de acid sulfuric 0,01 mol/l se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l pînă la colorație galbenă.

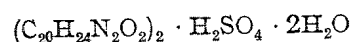
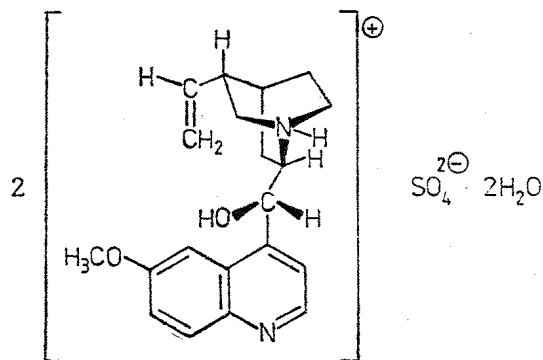
1 ml acid sulfuric 0,01 mol/l corespunde la 0,00706 g C₂₀H₁₉O₅N.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antispastic; colagog.

CHINIDINI SULFAS

Sulfat de chinidină

M_r 783,0

Sulfatul de chinidină este sulfat de (6-metoxi-4-chinolil)-[(2 R,4 S,5 R)-5-vinil-2-chinuclidinil]- (S)-metanol cu două molecule de apă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 102,0% alcaloizi totali exprimați în $(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau cristale fine aciculare albe, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool și cloroform, foarte puțin solubil în apă, practic insolubil în acetonă și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,50 g sulfat de chinidină se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se diluează cu 5 ml apă; după agitare apare o fluorescență albastră.

— La 0,1 ml soluție A se adaugă 4 ml apă, 0,15 ml apă de brom (R) și 1 ml amoniac 100 g/l (R); după agitare apare o colorație verde.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 0,05 ml iod iodurat-soluție (R) și se agită; se formează un precipitat galben (deosebire de clorhidrat de chinină).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +275^\circ$ până la $+290^\circ$ (2% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 6,0 – 6,8 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R)-diethylamină (R) (50 : 35 : 15).

Soluții de aplicat:

Soluția a : sulfat de chinidină 2,50% m/V în cloroform (R);

Soluția b : clorhidrat de chinină (s.r.) 0,0250% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile :

a : 5 μl soluție a (125 μg sulfat de chinidină);

b : 5 μl soluție b (1,25 μg clorhidrat de chinină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, apoi placa cromatografică se dezvoltă din nou pe aceeași distanță și se usucă în etuvă la 105 °C timp de 10 min. Placa cromatografică se pulverizează uniform cu acid sulfuric (R) 150 g/l și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare sulfatului de chinidină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea fluorescenței acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei din dreptul punctului b.

Săruri minerale. 0,50 g sulfat de chinidină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, într-un amestec format din 2 ml cloroform (R) și 1 ml alcool absolut (R); soluția trebuie să rămână limpede și după răcire.

Sulfat de dihidrochinidină. Cel mult 10,0%.

0,2 g sulfat de chinidină se dizolvă în 20 ml apă, într-un flacon cu dop rodat; se adaugă 0,5 g bromură de potasiu (R), 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,1 ml roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu bromat de potasiu 0,0167 mol/l până la colorație galbenă. Se adaugă 0,5 g iodură de potasiu (R) dizolvate în 200 ml apă, se închide flaconul și se lasă la întuneric timp de 5 min. Se adaugă amidon-soluție (I) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,01957 g $(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Concentrația în sulfat de dihidrochinidină (% m/m) a probei de analizat se calculează prin diferența dintre rezultatul obținut la „Dozare” și rezultatul obținut prin această metodă.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,20 g sulfat de chinidină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R). După 5 min, colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 2,0 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare: 3,0 – 5,0%.

0,5 g sulfat de chinidină se usucă la 130 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g sulfat de chinidină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g sulfat de chinidină fin pulverizată se dizolvă în 40 ml anhidridă acetică (R), se adaugă 0,2 ml verde malachit în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru (R) pînă la colorație galbenă.

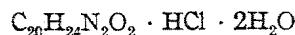
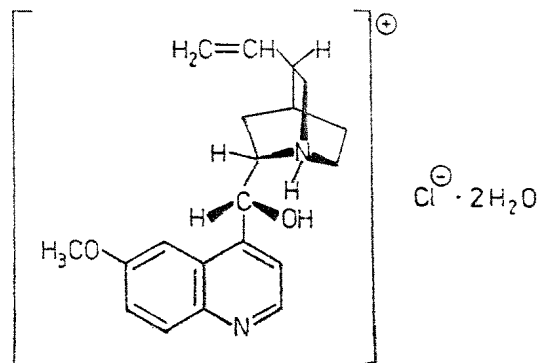
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,0261 g (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ · H₂SO₄ · 2H₂O.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antiaritmice.

CHININI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de chinină



M_r 396,9

Clorhidratul de chinină este clorhidrat de (6-metoxi-4-chinolinil)-[(2S,4S,5R)-5-vinil-2-chinuclidinil]-(R)-metanol cu două molecule de apă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 102,0% alcaloizi totali exprimați în C₂₀H₂₄N₂O₂ · HCl · 2H₂O.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau cristale aciculare mătăsoase, albe, fără miros, cu gust amar (IX.B); eflorescente la aer uscat.

Solubilitate. Ușor solubil în alcool și cloroform, solubil în apă, greu solubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de chinină se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— 1 ml soluție A se diluează cu 4 ml apă și se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); apare o fluorescență albastră.

— La 0,4 ml soluție A se adaugă 5 ml apă, 0,15 ml apă de brom (R), 0,3 ml amoniac 100 g/l (R); după agitare apare o colorație verde.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 0,05 ml iod iodurat-soluție (R) și se agită; se formează un precipitat brun (deosebire de sulfat de chinidină).

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Putere rotatorie specifică: [α]_D²⁰ = -245° pînă la -258° (2% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2). pH = 6,0 - 6,8 (soluția A) (IX.C.22).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,3 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Alți alcaloizi din coaja de China. 0,50 g clorhidrat de chinină se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 3 g sulfat de potasiu (R) pulverizat și se agită energic. Se răcește, se lasă în repaus timp de 30 min, agitând din când în când și se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄. La 10 ml filtrat se adaugă 4 ml apă, 0,15 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se agită; soluția nu trebuie să se tulbure timp de 10 min.

Clorhidrat de dihidrochinină. Cel mult 6,0%.

0,2 g clorhidrat de chinină se dizolvă în 20 ml apă, într-un flacon cu dop rodat; se adaugă 0,5 g bromură de potasiu (R), 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,1 ml roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu bromat de potasiu 0,0167 mol/l pînă la colorație galbenă. Se adaugă 0,5 g iodură de potasiu (R) dizolvate în 200 ml apă, se închide flaconul și se lasă la întuneric timp de 5 min. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l. În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,01984 g C₂₀H₂₄N₂O₂ · HCl · 2H₂O.

Concentrația în clorhidrat de dihidrochinină (% m/m) a probei de analizat se calculează prin diferența dintre rezultatul obținut la „Dozare” și rezultatul obținut prin această metodă.

Săruri minerale. 0,30 g clorhidrat de chinină se dizolvă într-un amestec format din 2 ml cloroform (R) și 1 ml alcool absolut (R); soluția trebuie să fie limpede.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,20 g clorhidrat de chinină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R). După 5 min colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 2,0 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare: 7,0 — 9,5%.

0,5 g clorhidrat de chinină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de chinină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g clorhidrat de chinină se dizolvă în 25 ml anhidridă acetică (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație roșu-violetă.

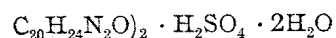
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01984 g $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antimalaric.

CHININI SULFAS

Sulfat de chinină



M_r 783,0

Sulfatul de chinină este sulfat de (6-metoxi-4-chinilil)-[(2S, 4S, 5R)-5-vinil-2-chinuclidinil]- (R)-metanol cu două molecule de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 102,0% alcaloizi totali exprimați în $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau cristale aciculare, mătăsoase, albe, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în apă prin încălzire la aproximativ 70 °C, puțin solubil în alcool, foarte greu solubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,50 g sulfat de chinină se dizolvă prin încălzire la aproximativ 70 °C în 45 ml apă, se răcește și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 3 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); apare o fluorescență albastră.

— La 0,4 ml soluție A se adaugă 5 ml apă, 0,15 ml apă de brom (R), 0,3 ml amoniac 100 g/l (R); după agitare apare o colorație verde.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 0,05 ml iod iodurat-soluție (R) și se agită; se formează un precipitat brun (deosebire de sulfat de chinidină).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -237^\circ$ pînă la -245° (2% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 6,0 — 6,6 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Alți alcaloizi din coaja de China. 0,50 g sulfat de chinină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 70 °C, în 20 ml apă, se adaugă 3 g sulfat de potasiu (R) pulverizat și se agită energic. Se răcește, se lasă în repaus timp de 30 min, agitînd din cînd în cînd, și se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄. La 10 ml filtrat se adaugă 4 ml apă, 0,15 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se agită; soluția nu trebuie să se tulbure timp de 10 min.

Săruri minerale. 0,30 g sulfat de chinină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, într-un amestec format din 2 ml cloroform (R) și 1 ml alcool absolut (R); soluția trebuie să rămînă limpede și după răcire.

Sulfat de dihidrochinină. Cel mult 6,0%.

0,2 g sulfat de chinină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 70 °C, în 20 ml apă, într-un flacon cu dop rotat; se adaugă 0,5 g bromură de potasiu (R), 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,1 ml roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu bromat de potasiu 0,0167 mol/l pînă la colorație galbenă. Se adaugă 0,5 g iodură de potasiu (R) dizolvate în 200 ml apă, se închide flaconul și se lasă la întuneric timp de 5 min. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,01957 g $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$.

Concentrația în sulfat de dihidrochinină (% m/m) a probei de analizat se calculează prin diferența dintre rezultatul obținut la „Dozare” și rezultatul obținut prin această metodă.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,20 g sulfat de chinină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); după 5 min colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 2,0 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare: 3,0 — 5,0%.

0,5 g sulfat de chinină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g sulfat de chinină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g sulfat de chinină se dizolvă pe baia de apă în 40 ml anhidridă acetică (R). După răcire se adaugă 0,2 ml verde malachit în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație galbenă.

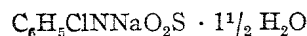
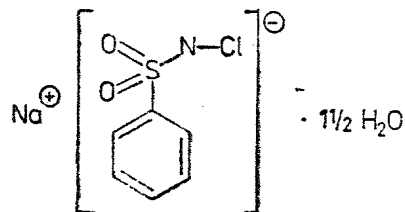
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,0261 g $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antimalaric.

CHLORAMINUM B

Cloramină B


 M_r 240,6

Cloramina B este sarea de sodiu a N-clorobenzensulfonamidei cu o moleculă și jumătate de apă. Conține cel puțin 25,0% și cel mult 29,0% clor activ.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau foarte slab gălbuie, cu miros de clor și gust amar, neplăcut (IX.B).

Se descompune lent la aer și la lumină.

Solubilitate. Solubilă în alcool și glicerol, puțin solubilă în apă, practic insolubilă în benzen, cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— 50 mg cloramină B se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 1 ml iodură de potasiu 100 g/l (R), 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 1 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în violet.

— Prin calcinare se obține un reziduu care dă reacțiile pentru ionii clorură, sodiu și sulfat.

Aspectul soluției apoase. 0,50 g cloramină B se încălzesc la fierbere cu 20 ml apă; soluția trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă (IX.C.2).

Aspectul soluției alcoolice. 1,0 g cloramină B se dizolvă în 25 ml alcool (R) și se încălzește la fierbere; soluția trebuie să fie transparentă sau cel mult tulbure (IX.C.2).

Colorația soluției apoase. 1,50 g cloramină B se încălzesc la fierbere cu 7,5 ml apă și se filtrează; colorația a 5 ml filtrat nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,15 ml cobalt-E.c., 0,15 ml cupru-E.c., 0,80 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Alcalinitate. 1,0 g cloramină B se dizolvă în 60 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția se colorează în roz. Se adaugă 0,35 ml acid clorhidric 0,1 mol/l; soluția trebuie să se decoloreze.

Dozare. 0,3 g cloramină B se dizolvă în 30 ml apă, într-un flacon cu dop rodat, se adaugă 10 ml iodură de potasiu-soluție (R) și 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R). Se lasă în repaus la întuneric timp de 10 min, se diluează cu 20 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

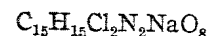
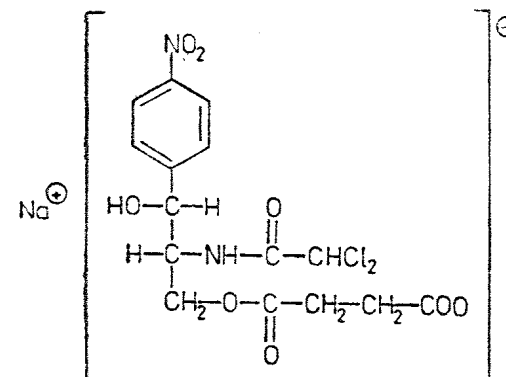
1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic și dezinfectant.

CHLORAMPHENICOLI NATRII SUCCINAS

Succinat de cloramfenicol și de sodiu


 M_r 445,2

Succinatul de cloramfenicol și de sodiu este sarea de sodiu a succinatuului de 2,2-dicloro-N-[(1R, 2R)-2-hidroxi-1-hidroximetil-2-(4-nitrofenil)-etil]acetamidă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 103,0% $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B); foarte higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubil în apă și alcool (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g succinat de cloramfenicol și de sodiu se dizolvă în 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 10 ml.

Identificare

— Soluția de la „Dozare“ trebuie să prezinte un maxim la 276 nm (IX.C.24.1).

— 10 mg succinat de cloramfenicol și de sodiu se încălzesc la fierbere cu 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație galbenă.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +5,0^\circ$ până la $+8,0^\circ$ (5 % m/V în apă; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A* trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,06 ml cobalt-E.c., 0,80 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,0 — 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Cloramfenicol neesterificat. Cel mult 2,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: acetonă (R)-cloroform (R)-eter de petrol (R) (30 : 20 : 50).

Soluții de aplicat:

Soluția a: succinat de cloramfenicol și de sodiu 10,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: cloramfenicol (e.n.) 0,20% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 2 μl soluție a (200 μg succinat de cloramfenicol și de sodiu);

b: 2 μl soluție b (4 μg cloramfenicol-e.n.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare succinatului de cloramfenicol și de sodiu, cu fluorescență violetă, de pe linia de start, mai apare o altă pată, mărimea și intensitatea acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea ptei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 2,0%.

0,5 g succinat de cloramfenicol și de sodiu se usucă la 80 °C, în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține succinat de cloramfenicol și de sodiu 4,14 mg/ml.

Impurități piogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține succinat de cloramfenicol și de sodiu 27,6 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține succinat de cloramfenicol și de sodiu 27,6 mg/ml.

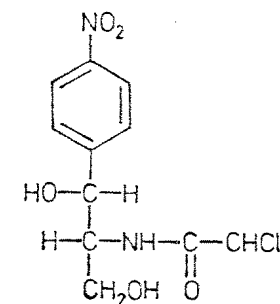
Dozare. 0,25 g succinat de cloramfenicol și de sodiu se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu acid clorhidric 0,01 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta soluției la 276 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 276 nm = 216.

Sterilitate. Succinatul de cloramfenicol și de sodiu trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

CHLORAMPHENICOLUM**Cloramfenicol**

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

M_r 323,1

Sinonim: levomicetină

Cloramfenicolul este 2,2-dicloro-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-hidroximetil-2-(4-nitrofenil)-etil] acetamidă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 103,0% $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 900 μg cloramfenicol ($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. P_u-lbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în acetat de etil, acetonă, alcool și propilenglicol, foarte puțin solubil în apă, greu solubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,60 g cloramfenicol se agită cu 30 ml apă timp de 1 min și se filtrează.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu cloramfenicol (*e.n.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— La 10 mg cloramfenicol se adaugă un amestec format din 0,25 ml fenol lichefiat (*R*), 0,2 g hidroxid de sodiu (*R*) și se încălzește la fierbere; apare o colorație roșu-brună. Se adaugă 2 ml apă; colorația devine verde-închis.

— La 10 mg cloramfenicol se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*) și se încălzește la fierbere; apare o colorație galbenă. După răcire se acidulează cu acid nitric (*R*); colorația dispăre. Se adaugă 1 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*) și se încălzește; se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 149 — 153 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +18,5^\circ$ până la $+21,5^\circ$ (5% m/V în alcool absolut *R*; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 10 ml soluție 5,0% m/V în alcool absolut (*R*) trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,03 ml cobalt-E.c., 0,05 ml cupru-E.c., 0,30 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 4,5 — 7,5 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,5%.

0,5 g cloramfenicol se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g cloramfenicol se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține cloramfenicol 3 mg/ml.

Dozare. Cloramfenicol. 0,1 g cloramfenicol se dizolvă în 50 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, se răcește și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta soluției la 278 nm.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 278 nm = 298.

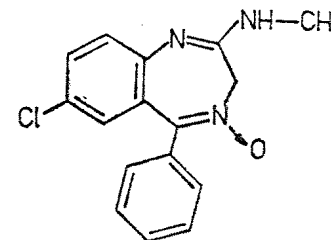
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

CHLORDIAZEPOXIDUM

Clordiazepoxid



$C_{16}H_{14}ClN_3O$

M_r 299,7

Clordiazepoxidul este 7-cloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{16}H_{14}ClN_3O$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau galben-verzuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Se topește la aproximativ 240 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Puțin solubil în acetona, alcool și metanol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clordiazepoxid (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0005% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă două maxime: la 246 nm și la 308 nm (IX.C.24.1).

— La 50 mg clordiazepoxid se adaugă 5 ml acid clorhidric 250 g/l (*R*) și se încălzește la fierbere. După răcire se adaugă 1 ml nitrit de sodiu (*R*) 10 g/l și se lasă în repaus timp de 3 min. Se adaugă 1 ml acid sulfamic-soluție (*R*), se lasă în repaus timp de 3 min și se adaugă 1 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (*R*) 1 g/l; apare o colorație roșu-violetă.

— La 10 mg clordiazepoxid se adaugă 0,3 ml acid sulfuric (*R*); apare o fluorescență galben-portocalie, care la diluare cu apă devine albastră.

— 0,2 g clordiazepoxid se prelucrează conform prevederilor de la „Mineralizarea halogenilor și a sulfurii legați organic-Combustie în oxigen” (IX.C.21), folosind ca lichid absorbant 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*). Soluția obținută se acidulează cu acid sulfuric 100 g/l (*R*) și se încălzește la fierbere timp de 2 min. După răcire se acidulează cu acid nitric 100 g/l (*R*) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (*R*).

Absorbția luminii. Absorbanta unei soluții 0,0005% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l, determinată la 308 nm, trebuie să fie cuprinsă între 0,315 și 0,340 (IX.C.24.1).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

0,2 g clordiazepoxid se agită cu 10 ml apă timp de 2 min și se filtrează. 5 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,005%.

0,5 g clordiazepoxid se calcinează cu acid sulfuric (R); reziduul, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitei de fer în substanțe organice“ (IX.C.13), se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion fer).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-toluen (R)-metanol (R) (100:40:10).

Soluție de aplicat: clordiazepoxid 0,50% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (50 μg clordiazepoxid).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare clordiazepoxidului, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clordiazepoxid se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clordiazepoxid se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clordiazepoxid se dizolvă în 30 ml cloroform (R), se adaugă roșu de metil în cloroform (I) și se titrează cu acid perchloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-vioacee.

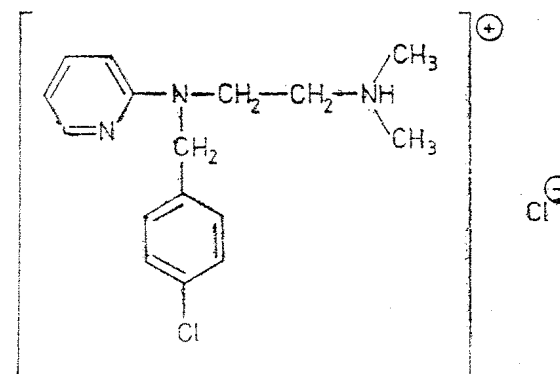
1 ml acid perchloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02997 g $C_{16}H_{14}ClN_3O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Tranchilizant.

CHLOROPYRAMINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de cloropiramină



$C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$

M, 326,3

Clorhidratul de cloropiramină este clorhidrat de 2-[(p-clorobenzil)2-(dimetilamino)etil]amino]piridină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau albă cu nuanță ușor cenușie, fără miros sau cu slab miros aromatic, cu gust amar și înțepător (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool și apă, solubil în cloroform, practic insolubil în benzen și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de cloropiramină se dizolvă în 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de cloropiramină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în alcool (R) prezintă două maxime: la 245 nm și la 306 nm (IX.C.24.1).

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 170 — 173 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,05 ml cupru-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

pH = 5,5 — 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor unei soluții 0,001% m/V în alcool (R), determinate la 245 nm și la 306 nm, trebuie să fie cuprins între 3,2 și 3,6 (IX.C.24.1).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de cloropiramină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de cloropiramină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de cloropiramină se dizolvă în 50 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 0,2 ml galben dă metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pîne la colorație roșu-violetă. Se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R) și se continuă titrarea pînă la colorație roșu-violetă. Volumele de acid percloric 0,1 mol/l în dioxan folosite la cele două titrări trebuie să fie egale.

La calcularea concentrației în clorhidrat de cloropiramină a probei de analizat (% m/m) se ia în considerare unul dintre aceste volume.

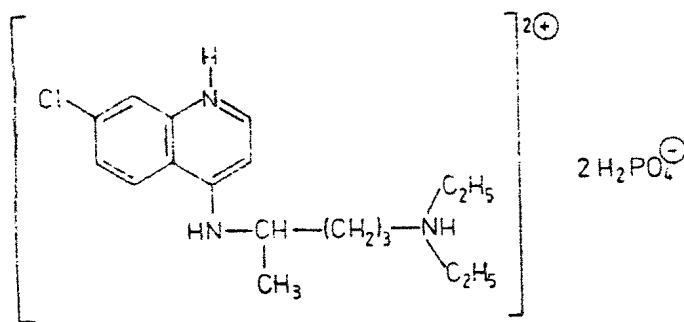
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03263 g $C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antihistaminic.

CHLOROQUINI DIHYDROGENOPHOSPHAS

Dihidrogenofosfat de clorochină



$C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$

M_r 515,9

Dihidrogenofosfatul de clorochină este bisdihidrogenofosfat de (RS)-7-cloro-4-[4-(diethylamino)-1-metil-butyl]amino] chinolină. Conține cel pu-

țin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g dihidrogenofosfat de clorochină se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă trei maxime: la 257 nm, la 329 nm și la 343 nm (IX.C.24.1).

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml apă, 10 ml acid picric 10 g/l (R) și se răcește la gheață; se formează un precipitat galben, cristalin care, după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C se topește la 205 — 210 °C.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,25 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat galben, solubil în acid nitric 100 g/l (R).

Punct de topire: 193 — 195 °C sau 215 — 218 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 0,10 ml fer-E.c. și acid clorhidric 0,5 mol/l la 10 ml (IX.C.2).

pH = 4,0 — 5,0 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,005%.

10 ml soluție A se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfai. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 2,0%.

0,5 g dihidrogenofosfat de clorochină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,25 g dihidrogenofosfat de clorochină se dizolvă în 20 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 20 ml dioxan (R), 0,05 ml 1-naftolbenzeină în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație verde.

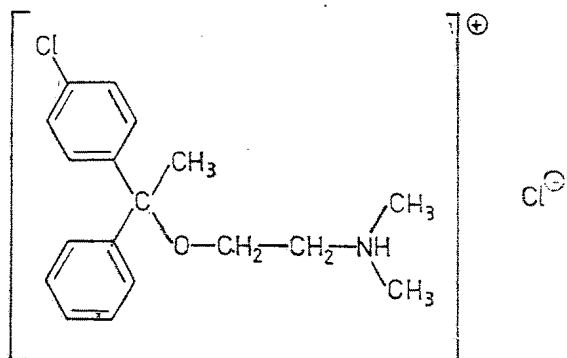
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02579 g $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antimalaric; antiamebiatic; tratamentul artritei reumatoide și a lupusului eritematos.

CHLORPHENOXAMINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de clorfenoxamină

 $C_{18}H_{22}ClNO \cdot HCl$ M_r 340,3

Clorhidratul de clorfenoxamină este clorhidrat de 2-[1-(4-clorofenil)-1-feniletoksi]-N,N-dimetiletilamină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 102,0% $C_{18}H_{22}ClNO \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, arzător, producând pe limbă o ușoară anestezie (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în alcool și apă, solubil în acetonă și cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de clorfenoxamină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,03% m/V în alcool (*R*) prezintă patru maxime: la 253 nm, la 259 nm, la 264 nm și la 275 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg clorhidrat de clorfenoxamină se adaugă 1 ml acid sulfuric (*R*); apare o fluorescență verzuie.

— 0,1 g clorhidrat de clorfenoxamină se dizolvă în 5 ml alcool (*R*), se acidulează cu acid nitric 100 g/l (*R*) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 130 — 135 °C (IX.C.10).

pH = 5,5 — 6,0 (1,0% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de clorfenoxamină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de clorfenoxamină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,35 g clorhidrat de clorfenoxamină se dizolvă în 30 ml cloroform (*R*), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (*R*), 0,1 ml galben de metanil în dioxan (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

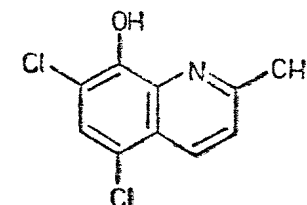
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03403 g $C_{18}H_{22}ClNO \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmaceutică și întrebuințări. Antihistaminic.

CHLORQUINALDOLUM

Clorchinaldol

 $C_{10}H_7Cl_2NO$ M_r 228,1

Clorchinaldolum este 5,7-dicloro-8-hidroxicinaldină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{10}H_7Cl_2NO$ și cel puțin 30,0% și cel mult 31,5% clor raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere amorfă, galben-brună deschis, cu miros slab caracteristic, fără gust (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1). Solubil în acizi diluați.

Soluția A. 0,4 g clorchinaldol se agită cu 20 ml apă timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% m/V în alcool (*R*) prezintă un maxim la 316 nm (IX.C.24.1).

— La 20 mg clorchinaldol se adaugă 2 ml alcool (R) și 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde.

— 50 mg clorchinaldol se dizolvă în 5 ml acid nitric 100 g/l (R), se adaugă 1 ml nitrat de argint 20 g/l (R) și se încălzește la fierbere. Se formează un precipitat alb; lichidul se colorează în roșu-brun cu degajare de dioxid de nitrogen.

Punct de topire: 110 — 114 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,10 g clorchinaldol se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R). O eventuală colorație a 5 ml din această soluție nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,20 ml cupru-E.c., 0,60 ml fer-E.c., 0,80 ml cobalt-E.c. și acid clorhidric 100 g/l (R) la 5 ml (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Sulfai. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorchinaldol se usucă la 80 °C timp de 4 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorchinaldol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. *Clorchinaldol.* 0,25 g clorchinaldol se dizolvă în 50 ml dimetilformamidă (R) în prealabil neutralizată la timolftaleină-soluție (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație verde.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02281 g $C_{10}H_7Cl_2NO$.

Clor total. La 0,1 g clorchinaldol se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, 100 ml apă, 2 — 3 bile de sticlă, într-un flacon de 500 ml, și se încălzește ușor pînă la dizolvare. Se adaugă, în mici porțiuni și agitînd, 25 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R), se acoperă gîtul flaconului cu o pîlnie și se încălzește pe baia de apă timp de 30 min, agitînd din cînd în cînd. Se răcește la temperatura camerei, se adaugă 25 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R), picătură cu picătură, agitînd ușor, pînă la decolorare. La soluția limpede și incoloră se adaugă 10 ml acid nitric (R), 15 ml nitrat de argint 0,1 mol/l și se încălzește la fierbere. Se filtrează, se spală precipitatul cu acid nitric 10 g/l (R), se adaugă la filtrat 3 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație roz-roșiatică.

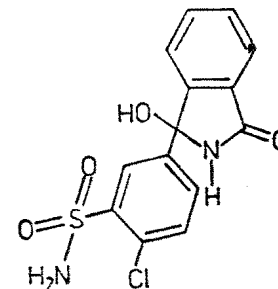
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Chimioterapic antimicrobian; antimitotic.

CHLORTALIDONUM

Clortalidonă



$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$

M_r 338,8

Clortalidona este 2-cloro-5-(3-hidroxi-1-oxoizoindolin-3-il) benzensulfonamidă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros (IX.B). Se topește la aproximativ 215 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Solubilă în metanol, foarte puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clortalidonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în alcool (R), în cuvă de 2 cm, prezintă două maxime: la 275 nm și la 284 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg clortalidonă se dizolvă în 3 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galben-intens.

— 0,1 g clortalidonă se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se calcinează; se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I) și înnegresc hîrtia de acetat de plumb (R). Reziduul obținut se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 5 ml apă. După răcire se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Aspectul soluției. Soluția 10% m/V în hidroxid de sodiu 1 mol/l trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,04 ml cobalt-E.c., 0,15 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate. 1,0 g clortalidonă se dizolvă în 25 ml dioxan (R), prin încăl-

zire la aproximativ 40 °C, se răcește, se adaugă 25 ml apă, roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galbenă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Trebuie să se folosească cel mult 1,2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pentru 1 g clortalidonă.

Cloruri. Cel mult 0,04%.

1,0 g clortalidonă se agită, timp de 5 min, cu 40 ml apă și se filtrează printr-un filtru G₄; soluția filtrată se completează la 40 ml prin spălarea filtrului cu apă. Dacă soluția este opalescentă se adaugă câteva miligrame de talc (R), se agită și se filtrează din nou. 2,5 ml soluție filtrată completată cu apă la 10 ml se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduuul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. 10 ml soluție filtrată de la „Cloruri“ nu trebuie să dea reacția pentru sulfati (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: 1-butanol (R)-amoniac concentrat (R) (45:9).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clortalidonă 1,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: clortalidonă (s.r.) 0,010% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg clortalidonă);

b: 10 μl soluție b (1 μg clortalidonă s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clortalidonei, mai poate să apară o singură pată, a cărei mărime și intensitate nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clortalidonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clortalidonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

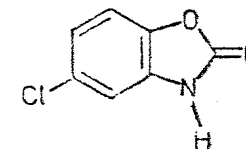
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice“ (IX.C.20), luînd în lucru 0,5 g clortalidonă 1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,01694 g C₁₂H₁₁ClN₂O₄S.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Diuretic.

CHLORZOXAZONUM

Clorzoxazonă



C₇H₄ClNO₂

M_r 169,6

Clorzoxazona este 5-cloro-2(3H)-benzoxazonă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,5% C₇H₄ClNO₂ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în acetonă, alcool, metanol și soluții alcaline, greu solubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g clorzoxazonă se agită, timp de 5 min, cu 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează; soluția filtrată se completează la 25 ml, prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorzoxazonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l prezintă două maxime: la 243 nm și la 288 nm (IX.C.24.1).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 282 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg clorzoxazonă se calcinează cu 0,1 g carbonat de sodiu anhidru (R), se adaugă 10 ml acid nitric 250 g/l (R), se răcește și se filtrează. În soluția filtrată se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Punct de topire: 189 – 193 °C (IX.C.10).

pH = 6,0 – 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduuul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: acetat de etil (R) saturat cu amoniac concentrat (R)-acetona (R) (20:30).

Soluție de aplicat: clorzoxazonă 2,0% m/V în acetona (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μ l din soluția de mai sus (200 μ g clorzoxazonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu 3, 5, 7, 2', 4'-pentaoxiflavonă în alcool (R). Se usucă din nou la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare clorzoxazonei, cu fluorescență galbenă, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorzoxazonă se usucă la 105 °C timp de 4 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorzoxazonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,16 g clorzoxazonă se dizolvă în 20 ml dimetilformamidă (R), în prealabil neutralizată la albastru de timol în metanol (I), și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

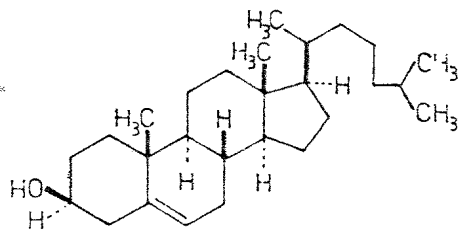
1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01696 g $C_7H_4ClNO_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Miorelaxant.

CHOLESTEROLUM

Colesterol



$C_{27}H_{46}O$

M_r 386,7

Colesterolul este 3 β -hidroxi-5-colesten. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{27}H_{46}O$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie sau foi cristaline sidefii, fără miros și gără gust (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în eter, solubil în benzen, cloroform, dioxan-eter de petrol, hexan, uleiuri și grăsimi, puțin solubil în alcool, practic în, solubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— 10 mg colesterol se dizolvă în 1 ml cloroform (R), se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); stratul cloroformic se colorează în roșu-sînge, iar stratul acid prezintă o fluorescență verde.

— 5 mg colesterol se dizolvă în 2 ml cloroform (R), se adaugă 1 ml anhidridă acetică (R) și 0,05 ml acid sulfuric (R); apare o colorație roz care devine roșie, apoi albastră pînă la verde-strălucitor.

Punct de topire: 147 — 150 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ pînă la -38° (2% m/V în dioxan R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aciditate-alecalinitate. 1,0 g colesterol se dizolvă într-un amestec format din 10 ml alcool (R) și 10 ml cloroform (R) în prealabil neutralizat cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la fenolftaleină-soluție (I); soluția obținută trebuie să fie incoloră. La adăugarea a cel mult 0,3 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roz.

Fosfolipide. 0,4 g colesterol se dizolvă în 10 ml eter (R); soluția trebuie să fie limpede.

Substanțe solubile în alcool. 0,1 g colesterol se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, în 10 ml alcool (R). Soluția trebuie să fie limpede și incoloră, iar după răcire nu trebuie să se tulbure timp de 2 h.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,3%.

0,5 g colesterol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g colesterol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g colesterol se dizolvă, prin încălzire pe baia de apă, în 50 ml alcool (R), se adaugă 0,5 g digitonină (R) dizolvată într-un amestec format din 25 ml alcool (R) și 25 ml apă. După răcire se filtrează printr-un creuzet filtrant G_4 , în prealabil cîntărit. Precipitatul se spală cu un amestec format din 10 ml apă și 10 ml alcool (R) și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă. 1 g precipitat corespunde la 0,0239 g $C_{27}H_{46}O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de căldură.

CHORDA RESORBILIS STERILIS

Fire resorbabile sterile

Sinonim: catgut

Firele resorbabile sterile se obțin din submucoasa intestinului de oaie și seroasa intestinului de bovine, prin prelucrare și sterilizare.

Firele au o lungime de 0,75 m, 1 m sau 1,5 m; sînt înfășurate individual pe o bobină din sticlă sau din material plastic și înfiliate într-o soluție conservantă, cu pH 6,0 — 7,0, care conține oxid de etilen.

Caracterizarea firelor resorbabile sterile se realizează prin numere convenționale, care indică diametrul și rezistența lor.

Descriere. Fire gălbui, flexibile, cu lungimea, diametrul și rezistența mecanică corespunzătoare.

Toate determinările se efectuează pe cîte zece fire resorbabile sterile, imediat după scoaterea acestora din fiole.

Lungimea. Cel puțin 95,0% din lungimea declarată.

Determinarea se efectuează prin măsurarea firului întins și neforțat.

Diametrul. Se măsoară pe lungimea firului, în 3 — 4 puncte, cu un micrometru prevăzut cu cadran.

Media diametrului celor zece fire trebuie să fie cuprinsă între limitele prevăzute în tabel. Diametrul firului resorbabil steril analizat este corespunzător dacă cel puțin 2/3 din măsurători corespund limitelor prevăzute în tabel pentru numărul respectiv al firului. La nici una din măsurători valoarea diametrului nu trebuie să fie mai mică decît diametrul mediu al numărului inferior sau mai mare decît diametrul mediu al numărului superior.

Rezistența la tracțiune. Se determină cu ajutorul unui dinamometru prevăzut cu două cleme, dintre care cea inferioară este mobilă. Distanța dintre cleme este de 127 mm. Între cele două cleme se fixează firul de analizat. Viteza de deplasare a clemii inferioare este astfel reglată încît înclinația de 30° de la orizontală a planului să fie atinsă în 20 ± 1 s de la începerea determinării.

Determinarea se efectuează după ce în prealabil s-a făcut în mijlocul firului un nod chirurgical dublu, în jurul unui tub de cauciuc cu diametrul de 6,5 mm.

Media rezultatelor obținute pe zece fire trebuie să fie egală sau mai mare decît rezistența prevăzută în tabel pentru numărul respectiv al firului.

Se admite ca cel mult două fire din cele zece fire analizate să aibă rezistența mai mică cu cel mult 10% față de aceea prevăzută în tabel, iar rezistența maximă a nici unui fir să nu atingă valoarea numărului superior.

Numărul convențional al firului	Diametrul firului (în milimetri)	Rezistența la tracțiune (în kilograme forță)
0000	0,17—0,24	0,650
000	0,24—0,31	1,130
00	0,31—0,40	1,800
0	0,40—0,49	2,500
1	0,49—0,58	3,400
2	0,58—0,67	4,000
3	0,67—0,76	5,200
4	0,76—0,86	5,900

Sterilitate. Firele resorbabile trebuie să fie sterile. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Conservare. La loc răcoros, ferit de lumină și de umiditate.

Observație. În interiorul tubului se introduce o etichetă cu următoarele prevederi: întreprinderea producătoare, denumirea produsului, mențiunea „steril“, numărul convențional și lungimea firului. Seria și data de fabricație se prevăd pe o etichetă exterioară.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Material de sutură chirurgicală.

CHYMOTRYPSINUM

Chimotripsină

Chimotripsina este o enzimă proteolitică, obținută prin activarea chimotripsinogenului secretat de pancreasul de bovine.

Activitatea enzimatică a chimotripsinei este de cel puțin 0,04 UCHT^(TEE-HCl)/mg.

Descriere. Pulbere liofilizată, albă (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în apă și în clorură de sodiu-soluție izotonică (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției de chimotripsină care conține 0,004 UCHT^(TEE-HCl)/ml în acid clorhidric 0,001 mol/l prezintă un maxim la 281 nm (IX.C.24.1).

— Într-un flacon de 25 ml se introduc 9 ml lapte de vacă proaspăt degresat, fiert și 1 ml tampon acetat pH 5,0 (R). Flaconul se introduce într-o baie de apă termostată la 35 — 37 °C, în care se ține timp de 10 min, apoi se adaugă 0,5 ml soluție de chimotripsină care conține 0,02 UCHT^(TEE-HCl)/ml, se agită și se ține în continuare în baia de apă exact 5 min (soluția-probă).

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-martor, obținută din aceiași reactivi și în aceleași condiții cu soluția-probă, înlocuind soluția de chimotripsină cu 0,5 ml apă.

În soluția-probă laptele trebuie să coaguleze, în timp ce în soluția-martor nu trebuie să apară modificări.

Aspectul soluției. Soluția de chimotripsină care conține 0,04 UCHT^(TEE-HCl)/ml trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 — 7,0.

Se determină pe o soluție de chimotripsină care conține 0,04 UCHT^(TEE-HCl)/ml (IX.C.22).

Tripsină. Se procedează conform prevederilor de la „Electrofereză“ (IX.C.27).

Se folosește hîrtie tip MN 862, Whatman nr. 1 sau Schleicher-Schüll 2043 b, sub formă de benzi de 3 cm lățime.

Benzile de hîrtie se impregnează cu tampon barbital pH 8,6 (R) și se introduc în camera electroforetică cu aproximativ 15 min înainte de aplicarea soluțiilor. La capătul anodic al unei benzi de hîrtie se aplică 20 μ l soluție-probă de chimotripsină care conține 0,8 UCHT^(TEE-HCl)/ml iar la capătul anodic al altei benzi de hîrtie se aplică 20 μ l soluție-etalon de chimotripsină (s.r.) care conține 0,8 UCHT^(TEE-HCl)/ml. Determinarea se efectuează la tensiunea de 200 V, timp de 5 h. Benzile de hîrtie se usucă la temperatura camerei, apoi se imersează în reactivul de colorare preparat din 1,0 g albastru de bromfenol (I) dizolvat în 100 ml alcool (R) saturat cu clorură de mercur (II) (R). În continuare, benzile de hîrtie se spală, de repetate ori, în acid acetic (R) 0,5% V/V pînă cînd fondul benzii de hîrtie se decolorează, se usucă parțial la temperatura camerei și se expun la vapori de amoniac concentrat (R).

Proba de analizat trebuie să prezinte o singură zonă colorată în albastru, iar migrarea trebuie să se efectueze cu aceeași viteză cu aceea a etalonului.

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție preparată astfel: se dizolvă chimotripsina, corespunzătoare la 0,008 UCHT^(TEE-HCl), în 1 ml tampon fosfat pH 8,0 (R), se ține în baia de apă timp de 30 min, apoi se diluează cu clorură de sodiu soluție izotonică (R) la 10 ml.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală o soluție de chimotripsină care conține 0,016 UCHT^(TEE-HCl)/ml în apă pentru preparate injectabile.

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Activitatea enzimatică a chimotripsinei“ (IX.F.7.1).

Limitele fiduciale de eroare ale activității stabilite trebuie să fie cuprinse între 80% și 125% față de activitatea declarată (IX.F.16).

Sterilitate. Chimotripsina trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină și de umiditate, la 4 – 6 °C.

Observații. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze activitatea enzimatică a produsului.

Se evită contactul cu metalele.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Enzimă proteolitică folosită ca antiinflamator local și general.

CINNAMOMI AETHEROLEUM

Ulei volatil de scorțișoară

Ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din scoarța arborelui *Cinnamomum zeylanicum* Nees (Lauraceae).

Uleiul volatil de scorțișoară trebuie să corespundă prevederilor de la „Aetherolea“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 65,0% și cel mult 76,0% derivați carbonilici exprimați în aldehydă cinamică (C₆H₈O).

Descriere. Lichid limpede, galben-deschis, cu miros caracteristic de scorțișoară, gust dulceag și arzător. La aer și la lumină se colorează.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Aărsorbant: silicagel G (R).

Developant: toluen (R)-metanol (R) (90:10).

Soluție de aplicat: ulei volatil de scorțișoară 1% V/V în alcool (R). Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 20 μ l din soluția de mai sus.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă trebuie să apară următoarele pete:

— o pată de culoare cenușiu-violacee deschis, cu R_f de aproximativ 0,60 (eugenol);

— o pată de culoare albastru-violacee, cu R_f de aproximativ 0,80 (aldehydă cinamică).

Pe cromatogramă mai pot să apară și alte pete.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,022 - 1,040$ (IX.C.3).

Putere rotatorie: $\alpha_D^{20} = 0^\circ$ pînă la -1° (IX.C.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,581 - 1,591$ (IX.C.5.6).

Indice de aciditate. Cel mult 10 (IX.C.5.1).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de scorțișoară se agită cu 3 ml alcool diluat (R); soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Ulei volatil din frunze. 0,1 ml ulei volatil de scorțișoară se dizolvă în 10 ml alcool (R) și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație albastră care trece în verde și apoi în brun.

Dozare. 0,15 g ulei volatil de scorțișoară se dizolvă în 10 ml alcool (R); se adaugă 0,25 ml albastru de bromfenol în alcool (I) și se neutralizează cu hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în alcool pînă la colorație verde-găl-

buie. Se adaugă 20 ml clorhidrat de hidroxilamină în alcool (*R*), se agită energic și se titrează cu hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în alcool pînă la colorație verde-gălbuie. Se lasă în repaus timp de 5 min. Dacă soluția devine galbenă, se titrează în continuare cu hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în alcool pînă la colorație verde-gălbuie.

1 ml hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în alcool corespunde la 0,0132 g C_6H_8O .

Aecțiune farmacologică și întrebunțări. Carminativ; aromatizant.

CITRI AETHEROLEUM

Ulei volatil de lămâie

Ulei volatil obținut prin presare din pericarpul proaspăt al fructelor de *Citrus limon* (*L.*) *Burman filius* (*Citrus medica L. var. limonum* (*Risso*) *Wight et Arnott*). (*Rutaceae*).

Uleiul volatil de lămâie trebuie să corespundă prevederilor de la „Aetherolea” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 3,0% citral ($C_{10}H_{16}O$).

Descriere. Lichid limpede, galben-deschis pînă la slab galben-verzui, cu miros puternic de lămâie și gust slab amar.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: benzen (*R*)-acetat de etil (*R*) (95:5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: ulei volatil de lămâie 4% V/V în cloroform (*R*);

Soluția b: citral (*s.r.*) 0,2% V/V în cloroform (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a;

b: 10 μl soluție b (0,02 μl citral-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (*R*), se usucă în etuvă, la 105 °C, pînă la apariția și intensificarea colorației petelor și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară următoarele pete:

— o pată de culoare cenușiu-violacee și cu același *R_f*, de aproximativ 0,40, cu al petei citralului (*s.r.*) din dreptul punctului *b*;

— o pată de culoare roz-cenușie, cu *R_x* de aproximativ 1,20 față de pata citralului (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, mai pot să apară și alte pete.

Densitate: $d_{20}^{20} = 0,850 - 0,858$ (IX.C.3).

Putere rotatorie: $\alpha_D^{20} = +56^\circ$ pînă la $+65^\circ$ (IX.C.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,474 - 1,478$ (IX.C.5.6).

Indice de aciditate. Cel mult 1,5 (IX.C.5.1).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de lămâie se agită cu 10 ml alcool 90°; soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Terpene străine. Cel mult 20,0% V/V.

Se procedează conform prevederilor de la „Interval de distilare” (IX.C.11), luînd în lucru 10,0 ml ulei volatil de lămâie. Se distilează cu o viteză de o picătură pe secundă și se colectează distilatul obținut pînă la 176 °C într-un cilindru gradat de 10 ml, cu subdiviziuni de 0,1 ml. Volumul distilatului se citește la temperatura de aproximativ 20 °C.

Reziduu prin evaporare. Cel mult 4,5%.

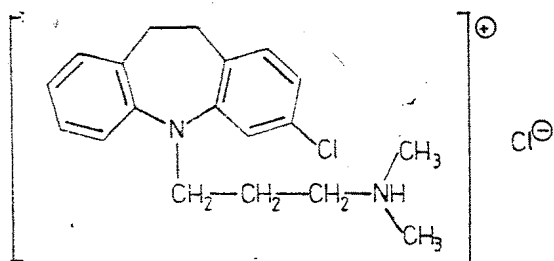
1 g ulei volatil de lămâie se cîntărește la balanță analitică într-o fiolă de cîntărire în prealabil cîntărită și se evaporă la sicitate, pe baia de apă. Fiolă de cîntărire cu reziduu se usucă în etuvă, la 105 °C, pînă la masă constantă.

Dozare. 3 g ulei volatil de lămâie se dizolvă în 10 ml alcool 90°; se adaugă 0,4 ml albastru de bromfenol în alcool (*I*) și se neutralizează cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool pînă la colorație verde-gălbuie. Se adaugă 10 ml clorhidrat de hidroxilamină în alcool (*R*) și se titrează cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool pînă la colorație verde-gălbuie. Se lasă în repaus timp de 5 min. Dacă soluția devine galbenă, se titrează în continuare cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool pînă la colorație verde-gălbuie.

1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool corespunde la 0,07612 g $C_{10}H_{16}O$.

CLOMIPRAMINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de clomipramină

 $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$ M_r 351,3

Clorhidratul de clomipramină este clorhidrat de 3-cloro-5-[3-(dimetil-amino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă și cloroform, puțin solubil în acetonă și alcool, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de clomipramină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,003% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă un maxim la 252 nm (IX.C.24.1).

— 0,1 g clorhidrat de clomipramină se dizolvă în 2 ml acid nitric 250 g/l (R); se obține o colorație albastru-intens. Prin diluare cu apă la 10 ml, colorația devine verde, apoi galbenă.

— Soluția obținută anterior se filtrează. La filtrat se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 189 — 194 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția 10,0% m/V trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,02 ml cupru-E.c., 0,05 ml cobalt-E.c., 0,12 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

pH = 3,8 — 5,2 (10% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: metanol (R)-eter de petrol (R) (50 : 50).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de clomipramină 0,10% m/V în cloroform (R);

Soluția b: 1 ml soluție a se diluează cu cloroform (R) la 100 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (10 μg clorhidrat de clomipramină);

b: 10 μl soluție b (0,1 μg clorhidrat de clomipramină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se ține în vapori de iod (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de clomipramină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de clomipramină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de clomipramină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de clomipramină se dizolvă în 50 ml cloroform (R), se adaugă 6 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,2 ml galben de metanil în metanol (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru (R) pînă la colorație roșie.

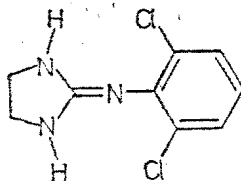
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03513 g $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidepresiv.

CLONIDINUM

Clonidină

 $C_9H_9Cl_2N_3$ M_r 230,1

Clonidina este 2-[(2,6-diclorofenil)imino]imidazolidină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_9H_9Cl_2N_3$ și cel puțin 30,2% și cel mult 31,4% clor raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool, solubilă în cloroform și eter, foarte greu solubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g clonidină se dizolvă în 40 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clonidină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,03% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă două maxime: la 271 nm și la 278 nm (IX.C.24.1).

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: 2-propanol (R)-acetat de etil (R) (50 : 70).

Soluție de aplicat: clonidină 2,5% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μ l din soluția de mai sus (250 μ g clonidină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R).

Pe cromatogramă trebuie să apară o singură pată, de culoare galben-portocalie, cu Rf de aproximativ 0,75.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,2 ml acid fosfowolframic 10 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Punct de topire: 139 — 142 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon care conține 0,4855 mg cromat de potasiu (R) în 100 ml apă (IX.C.2).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,025%.

8 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clonidină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15)

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clonidină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Clonidină. 0,3 g clonidină se dizolvă în 25 ml dioxan (R) se adaugă 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-vioacee.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02301 g $C_9H_9Cl_2N_3$.

Clor. Se procedează conform prevederilor de la „Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic-Combustie în oxigen” (IX.C.21), luînd în lucru 0,1 g clonidină și folosind ca lichid absorbant un amestec format din 20 ml apă și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R). După combustie se spală dopul port-probă cu 20 — 30 ml apă, se acidulează cu acid nitric 250 g/l (R), se adaugă 20 ml nitrat de argint 0,1 mol/l și se filtrează. Precipitatul se spală cu acid nitric 10 g/l (R), se adaugă sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație slab brună.

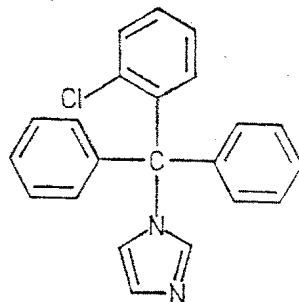
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antihipertensiv; antimigrenos.

CLOTRIMAZOLUM

Clotrimazol

C₂₂H₁₇ClN₂M_r 344,8

Clotrimazolul este 1-[(2-clorofenil)difenilmetil]-1H-imidazol. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,5% C₂₂H₁₇ClN₂ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform, solubil în alcool și metanol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi diluați.

Soluția A. La 0,5 g clotrimazol se adaugă 25 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 2 min; după răcire se filtrează și se completează la 25 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clotrimazol (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,02% m/V în metanol (*R*) prezintă un maxim la 259 nm (IX.C.24.1).

— 5 mg clotrimazol se dizolvă într-un amestec format din 1 ml apă și 1 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*) și se adaugă 1 ml acid silicowolframic 50 g/l (*R*); se formează un precipitat alb.

— 50 mg clotrimazol se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu (*R*) și se calcinează; se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (*I*). Reziduul obținut se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 5 ml apă; după răcire se acidulează cu acid nitric 250 g/l (*R*) și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (*R*).

Punct de topire: 141 — 145 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 1,25 g clotrimazol se dizolvă în 10 ml cloroform (*R*) și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat. Soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2), iar absorbanta determinată la 412 nm trebuie să fie de cel mult 0,08 (IX.C.24.1).

Cloruri. Cel mult 0,04%.

2,5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfai. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel HF₂₅₄ (*R*).

Developant: eter diizopropilic (*R*).

Soluție de aplicat: clotrimazol 1,0% m/V în cloroform (*R*).

Saturarea atmosferei din amoniac concentrat (*R*), care se află într-un recipient introdus în vasul cromatografic.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 50 μl din soluția de mai sus (500 μg clotrimazol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm, apoi se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (*R*).

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare clotrimazolului, cu R_f de aproximativ 0,35, nu trebuie să apară alte pete; după pulverizare, pata are culoare portocalie.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,5%.

0,5 g clotrimazol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clotrimazol se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g clotrimazol se dizolvă în 30 ml cloroform (*R*), se adaugă 0,1 ml galben de metanil în dioxan (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-vioacee.

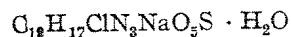
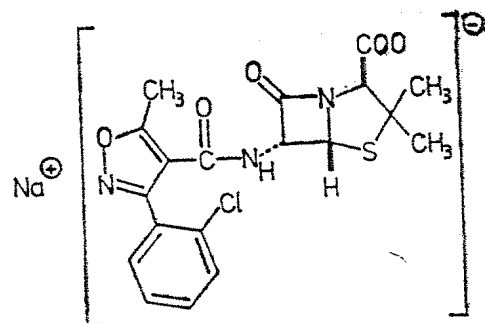
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03448 g C₂₂H₁₇ClN₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antimicotic local.

CLOXACILLINUM NATRICUM

Cloxacilină sodică


 M_r 475,9

Cloxacilina sodică este sarea de sodiu a acidului (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[[3-(2-clorofenil)-5-metil-4-izoxazolil]-carboxamido]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxilic cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 100,5% peniciline totale exprimate în $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S \cdot H_2O$ și cel puțin 7,0% și cel mult 7,5% clor.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 825 μ g cloxacilină ($C_{19}H_{17}ClN_3O_5S$)/mg.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, greu solubilă în cloroform (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu cloxacilină sodică (*e.n.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— La 2 mg cloxacilină sodică se adaugă 2 mg sare de sodiu a acidului cromotrop (*R*) și 2 ml acid sulfuric (*R*). Eprubeta se introduce într-o baie de glicerină, la 150 °C și se agită din când în când; în cel mult 1 min trebuie să apară o colorație galben-verzuie, care devine purpurie după 3 min.

— Prin calcinare se obține un reziduu care, umectat cu acid clorhidric 100 g/l (*R*), colorează flacăra în galben.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +163^\circ$ până la $+172^\circ$ (1% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită; raportat la substanța anhidră) (IX.C.4).

pH = 5,0 – 7,0 (10% m/V) (IX.C.22).

Apă: 3,0 – 5,0%.

0,3 g cloxacilină sodică se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține cloxacilină sodică 20 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține cloxacilină sodică 40 mg/ml.

Sterilitate. Cloxacilina sodică trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Peniciline totale. 0,5 g cloxacilină sodică se dizolvă în 25 ml apă lipsită de dioxid de carbon, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l, se adaugă 50 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se încălzește pe baia de apă timp de 20 min. După răcire se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l până la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,04759 g $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S \cdot H_2O$.

Clor. Se procedează conform prevederilor de la „Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic—Combustie în bombă” (IX.C.21), luând în lucru 0,22 g cloxacilină sodică. În soluția obținută se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (*I*), se neutralizează cu acid nitric (*R*) adăugând după neutralizare 3 ml acid nitric 250 g/l (*R*), se agită și se adaugă 25 ml nitrat de argint 0,1 mol/l. După depunerea precipitatului se filtrează și filtrul se spală cu apă. În filtrat se adaugă 1 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (*I*) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

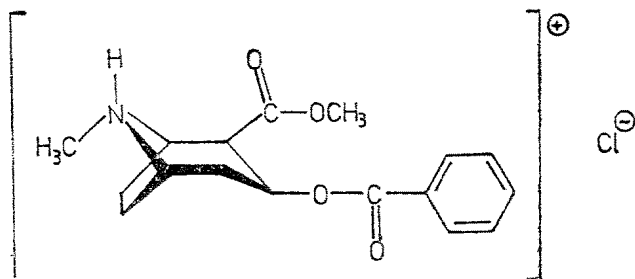
Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Observație. Sterilitatea și impuritățile pirogene se determină numai în cazul cloxacilinei sodice care se administrează pe cale parenterală.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

COCAINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de cocaină

 $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ M_r 339,8

Clorhidratul de cocaină este clorhidrat de (1R,2R,3S,5S)-3-benzoil-oxi-2-metoxycarbonil-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale albe cu aspect mătăsoș sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, producând pe limbă anestezie trecătoare (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 0,5 ml apă, 3 ml alcool, 3 ml glicerol, 30 ml cloroform, practic insolubil în acetonă, benzen, eter de petrol, parafină lichidă și uleiuri grase (IX.C.1).

Soluția A. 0,50 g clorhidrat de cocaină se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de cocaină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,003% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 233 nm (IX.C.24.1).

— La 0,1 g clorhidrat de cocaină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R), se încălzește în baia de apă timp de 5 min și se adaugă, cu precauție, 2 ml apă; se formează benzoat de metil cu miros caracteristic. După răcire apare un precipitat cristalin de acid benzoic.

— 0,1 g clorhidrat de cocaină se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 0,2 ml amoniac 100 g/l (R), 10 ml eter (R) și se agită. Stratul eteric se separă, se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), apoi se evaporă. Reziđuul, după uscare într-un exsicator cu acid sulfuric (R), se topește la 95 – 98 °C.

— 50 mg clorhidrat de cocaină se dizolvă în 2 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ până la -73° (soluția A) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2). $pH = 4,0 - 5,0$ (soluția A) (IX.C.22).

Ați alcaloizi. La 5 ml soluție A se adaugă 45 ml apă, 1 ml amoniac 100 g/l (R), se agită timp de 5 min și se lasă în repaus timp de 15 min. Cocaina precipitată se depune, iar soluția trebuie să fie limpede.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,10 g clorhidrat de cocaină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Substanțe reducătoare și cinamilcocaină. La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,25 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l; soluția nu trebuie să se decoloreze timp de 30 min.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de cocaină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de cocaină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,35 g clorhidrat de cocaină se dizolvă în 40 ml cloroform (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație violetă.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03398 g $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Anestezic de contact (mucoase).

CODEINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de codeină

 $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ M_r 371,9

Clorhidratul de codeină este clorhidrat de (5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol cu două molecule de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 102,0% $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Descriere. Cristale aciculare incoloră, sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de codeină se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de codeină (*s.r.*) prin dispersie în parafină lichidă (R) (IX.C.24.2).

— La 50 ml soluție 0,04% m/V se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se diluează cu apă la 100 ml. Spectrul în ultraviolet al soluției obținute prezintă un maxim la 284 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg clorhidrat de codeină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R). Amestecul se încălzește pe baia de apă; apare o colorație albastră, care devine roșie la adăugarea de 0,05 ml acid nitric (R).

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$ pînă la -120°C (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,5 — 5,6 (soluția A) (IX.C.22).

Fosfați. La 2 ml soluție A se adaugă 2 ml sulfat de magneziu 100 g/l (R), 2 ml clorură de amoniu 100 g/l (R) și 1 ml amoniac concentrat (R). Soluția nu trebuie să se tulbure timp de 5 min.

Sulfati. Cel mult 0,5%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Morfină. Cel mult 0,1%.

0,10 g clorhidrat de codeină se dizolvă în 5 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se adaugă 2 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și se lasă în repaus timp de 15 min; se adaugă 3 ml amoniac 100 g/l (R) (soluția-probă). Apare o colorație galbenă care nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții preparate în paralel din 0,5 ml clorhidrat de morfină-soluție etalon (R) completată cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 5 ml, la care se adaugă, în aceleași condiții cu soluția-probă, 2 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 3 ml amoniac 100 g/l (R).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: alcool absolut (R)-ciclohexan (R)-amoniac concentrat (R) (7:30:6).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de codeină 5,0% m/V într-un amestec format din 1 volum alcool absolut (R) și 4 volume acid clorhidric 0,01 mol/l;

Soluția b: 1,5 ml soluție a se diluează la 100 ml cu un amestec format din 1 volum alcool absolut (R) și 4 volume acid clorhidric 0,01 mol/l, într-un balon cotat;

Soluția c: 1 ml soluție a se diluează la 100 ml cu un amestec format din 1 volum alcool absolut (R) și 4 volume acid clorhidric 0,01 mol/l, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (500 μg clorhidrat de codeină);

b: 10 μl soluție b (7,5 μg clorhidrat de codeină);

c: 10 μl soluție c (5 μg clorhidrat de codeină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de codeină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b; cel mult una dintre petele cu valoarea R_f mai mare decît valoarea R_f a clorhidratului de codeină poate să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare: 7,0 — 10,0%.

0,5 g clorhidrat de codeină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,25%.

1 g clorhidrat de codeină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,35 g clorhidrat de codeină se dizolvă în 35 ml acid acetic anhidru (R) în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03719 g $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise; ferit de lumină. *Venenum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antitusiv, analgezic.

CODEINI PHOSPHAS**Fosfat de codeină**

M_r 424,4

Fosfatul de codeină este fosfat de (5α, 6α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol cu o moleculă și jumătate de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 102,0% $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$.

Deseriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B); eflorescent.

Se colorează la lumină.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în clorofom și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g fosfat de codeină se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu fosfat de codeină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 25 ml soluție 0,04% se adaugă 25 ml apă, 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se diluează cu apă la 100 ml. Spectrul în ultraviolet al soluției obținute prezintă un maxim la 284 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg fosfat de codeină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R). Amestecul se încălzește pe baia de apă; apare o colorație albastră care devine roșie la adăugare de 0,05 ml acid nitric (R).

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat galben, solubil în acid nitric 100 g/l (R) și în amoniac concentrat (R).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -98^\circ$ până la -103° (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,5 — 6,0 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Morfină. Cel mult 0,1%.

0,10 g fosfat de codeină se dizolvă în 5 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se adaugă 2 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și se lasă în repaus timp de 15 min; se adaugă 3 ml amoniac 100 g/l (R) (soluția-probă). Apare o colorație galbenă care nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții preparate, în paralel, din 0,5 ml clorhidrat de morfină soluție-etalon (R) completată cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 5 ml, la care se adaugă, în aceleași condiții cu soluția probă, 2 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 3 ml amoniac 100 g/l (R).

Impurități inrudite chimice. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: alcool absolut (R)-ciclohexan (R)-amoniac concentrat (R) (72 : 30 : 6).

Soluții de aplicat:

Soluția a : fosfat de codeină 5,0% m/V într-un amestec format din 1 volum alcool absolut (R) și 4 volume acid clorhidric 0,01 mol/l;

Soluția b : 1,5 ml soluție a se diluează la 100 ml cu un amestec format din 1 volum alcool absolut (R) și 4 volume acid clorhidric 0,01 mol/l, într-un balon cotat;

Soluția c : 1 ml soluție a se diluează la 100 ml cu un amestec format din 1 volum alcool absolut (R) și 4 volume acid clorhidric 0,01 mol/l, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile :

a : 10 μl soluție a (500 μg fosfat de codeină);

b : 10 μl soluție b (7,5 μg fosfat de codeină);

c : 10 μl soluție c (5 μg fosfat de codeină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală de culoare portocalie, corespunzătoare fosfatului de codeină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b; cel mult una dintre petele cu valoarea R_f mai mare decât valoarea R_f a fosfatului de codeină poate să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare: 4,0 — 7,0%.

0,5 g fosfat de codeină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,4 g fosfat de codeină se dizolvă în 40 ml acid acetic anhidru (R) în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație albastră.

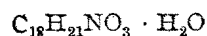
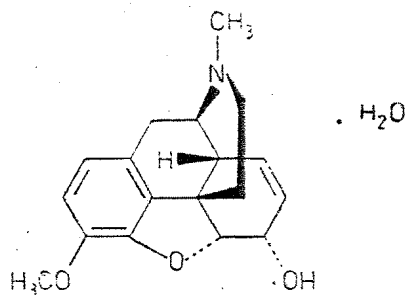
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,04244 g $C_{18}H_{22}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum*.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antitusiv; analgezic.

CODEINUM

Codeină

M_r 317,4

Codeina este (5 α , 6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic)(IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool și cloroform, solubilă în eter, foarte puțin solubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,25 g codeină se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu codeină (*s.r.*) prin dispersie în parafină lichidă (R) (IX.C.24.2).

— La 2 ml codeină 0,5 m/V se adaugă 50 ml apă, 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se diluează cu apă la 100 ml. Spectrul în ultraviolet al soluției obținute prezintă un maxim la 284 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg codeină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R). Amestecul se încălzește pe baia de apă; apare o colorație albastră care devine roșie la adăugare de 0,05 ml acid nitric (R).

— La 10 mg codeină se adaugă, într-o capsulă de porțelan, 0,1 ml acid nitric (R); apare o colorație galbenă (deosebire de clorhidrat de morfină).

Punct de topire: 154 — 157 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -142^\circ$ până la -146° (2% m/V în alcool R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2). pH = 9,0 — 10,4 (soluția A) (IX.C.22).

Morfină. Cel mult 0,1%.

0,10 g codeină se dizolvă în 5 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se adaugă 2 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și se lasă în repaus timp de 15 min; se adaugă 3 ml amoniac 100 g/l (R) (soluția-probă). Apare o colorație galbenă, care nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții preparate, în paralel, din clorhidrat de morfină soluție-etalon (R) completată cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 5 ml, la care se adaugă, în aceleași condiții cu soluția-probă, 2 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 3 ml amoniac 100 g/l (R).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Devolpant: alcool absolut (R)-ciclohexan (R)-amoniac concentrat (R) (72:30:6).

Soluții de aplicat:

Soluția a: codeină 4,0% m/V în alcool absolut (R);

Soluția b: 1,5 ml soluție a se diluează cu alcool absolut (R) la 100 ml, într-un balon cotat;

Soluția c: 1 ml soluție a se diluează cu alcool absolut (R) la 100 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție a (400 μ g codeină);

b: 10 μ l soluție b (6 μ g codeină);

c: 10 μ l soluție c (4 μ g codeină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principii pală de culoare portocalie, corespunzătoare codeinei, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b; cel mult una dintre petele cu valoarea R_f mai mare decât valoarea R_f a codeinei poate să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare: 5,0 — 6,0%.

0,5 g codeină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g codeină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g codeină se dizolvă în 30 ml acid acetic anhidru (R) în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație albastră.

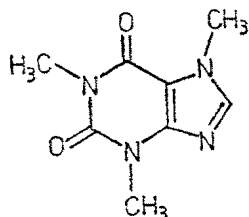
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03174 g $C_{18}H_{21}NO_8 \cdot H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antitusive; analgezic.

COFFEINUM

Cafeină



$C_8H_{10}N_4O_2$

M_r 194,2

Cafeina este 3,7-dihidro-1,3,7-trimetil-1-H-purin-2,6-dionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_8H_{10}N_4O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale aciculare albe, mătăsoase sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B); eflorescentă.

Solubilitate. Ușor solubilă în apă la fierbere și în cloroform, puțin solubilă în apă, foarte puțin solubilă în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g cafeină se dizolvă, prin încălzire, în 45 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se răcește și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă un maxim la 273 nm (IX.C.24.1).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid tanic-soluție (R); se formează un precipitat alb, solubil în exces de reactiv.

— La 20 mg cafeină se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat, care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I) și se încălzește la fierbere; soluția trebuie să rămână colorată în roșu (deosebire de teofilină, teobromină).

Punct de topire: 234 – 239 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția 2,0% m/V, obținută prin încălzire, trebuie să fie limpede și incoloră după răcire (IX.C.2).

Aciditate-alealinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția se colorează în verde sau în galben. La adăugarea de cel mult 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l soluția se colorează în albastru.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Alcaloizi străini. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Teobromină, teofilină. 0,30 g cafeină se dizolvă în 2 ml cloroform (R); soluția trebuie să fie incoloră.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,50 g cafeină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g cafeină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g cafeină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g cafeină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C în 20 ml anhidridă acetică (R). După răcire se adaugă 20 ml benzen (R), 0,1 ml roșu de Sudan G în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01942 g $C_8H_{10}N_4O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Excitant al sistemului nervos central.

COFFEINUM ET ACIDUM CITRICUM

Cafeină și acid citric

Cafeina și acidul citric este un amestec în părți egale de cafeină și acid citric. Conține cel puțin 48,0% și cel mult 52,0% cafeină ($C_8H_{10}N_4O$ M_r 194,2) și cel puțin 48,0% și cel mult 52,0% acid citric ($C_6H_8O_7$ M_r 192,1) raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab acru și amar (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în apă, puțin solubilă în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g cafeină și acid citric se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 30 ml apă, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 20 mg cafeină și acid citric se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat, care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml sulfat de mercur (II)-soluție (R) și se încălzește la fierbere. În soluția fierbinte se adaugă 0,2 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l; se formează un precipitat alb, iar soluția se decolorează.

Aspectul soluției. Soluția 2,5% m/V trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Alcaloizi străini. 5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se adaugă 0,1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,50 g cafeină și acid citric se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g cafeină și acid citric se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g cafeină și acid citric se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Cafeină. 0,3 g cafeină și acid citric se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml anhidridă acetică (R). După răcire se adaugă 20 ml benzen (R), 0,1 ml roșu de Sudan G în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01942 C₈H₁₀N₄O₂.

Acid citric. 0,1 g cafeină și acid citric se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,006403 g C₆H₅O₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Excitant al sistemului nervos central.

COFFEINUM ET NATRII BENZOAS

Cafeină și benzoat de sodiu

Cafeina și benzoatul de sodiu este un amestec în părți egale de cafeină și benzoat de sodiu. Conține cel puțin 48,0% și cel mult 52,0% cafeină (C₈H₁₀N₄O₂ M_r 194,2) și cel puțin 48,0% și cel mult 52,0% benzoat de sodiu (C₇H₅NaO₂ M_r 144,1) raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă, fără miros, cu gust dulce-amăru (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, foarte greu solubilă în cloroform (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g cafeină și benzoat de sodiu se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 20 mg cafeină și benzoat de sodiu se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat, care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); se formează un precipitat galben-cărămiziu, care la adăugarea de 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) se dizolvă și în același timp se formează un precipitat alb, cristalin.

— Prin calcinare se obține un reziduu, care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescentă și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alcalinitate. 5 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,25 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. La adăugarea de 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l soluția se colorează în roșu.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

La 8 ml soluție A se adaugă 2 ml acid nitric 100 g/l (R) și se filtrează. 2,5 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se diluează cu 8 ml apă, se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează. 10 ml filtrat se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,25 g cafeină și benzoat de sodiu se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Alcaloizi străini. 5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se adaugă 0,1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

0,5 g cafeină și benzoat de sodiu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. Cafeină. 0,4 g cafeină și benzoat de sodiu se extrag, prin filtrare printr-un creuzet filtrant G₄, cu 20 ml cloroform (R) încălzit la aproximativ 50 °C. Se spală creuzetul filtrant de trei ori cu câte 5 ml cloroform (R) încălzit la aproximativ 50 °C. În filtrat se adaugă 10 ml anhidridă acetică (R), 0,1 ml roșu de Sudan G în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01942 g C₈H₁₀N₂O₂.

Benzoat de sodiu. 0,3 g cafeină și benzoat de sodiu se dizolvă, cu precauție, prin încălzire în aproximativ 50 °C, în 30 ml metanol (R). După răcire se adaugă 0,2 ml albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roz.

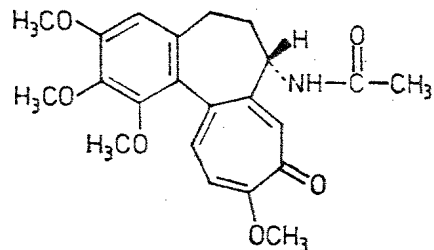
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01441 g C₇H₅NaO₂.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Excitant al sistemului nervos central.

COLCHICINUM

Colchicină



C₂₂H₂₅NO₆

M, 399,4

Colchicina este (S)-N-(5,6,7,9-tetrahidro-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxobenzo[a]-heptalen-7-il)acetamidă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% C₂₂H₂₅NO₆, raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină sau amorfă, alb-gălbuie sau gălbuie, fără miros, cu gust foarte amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool și cloroform, solubilă în apă, foarte puțin solubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,250 g colchicină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în alcool (R) prezintă două maxime: la 243 nm și la 350 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata colchicinei (s.r.) din dreptul punctului b.

— 10 mg colchicină se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă, care după adăugarea, sub agitare, a 0,1 ml acid nitric (R), devine albastru-violetă trecător.

— 5 mg colchicină se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 0,1 ml acid clorhidric (R) și se încălzește în baia de apă timp de 5 min. Se răcește și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde-închis.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -230^\circ$ pînă la -250° (1% m/V în alcool R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 5 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,50 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 5 ml (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben sau în verde. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; colorația soluției trebuie să devină albastru-verzuie sau albastră.

Colchiceină. 50 mg colchicină se dizolvă în 11 ml acid clorhidric 1 mol/l. 5 ml din această soluție, după adăugarea a 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R), trebuie să prezinte aceeași colorație cu 5 ml din restul soluției, cel puțin timp de 10 s.

Alți alcaloizi. La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid acetic 300 g/l (R) și 0,05 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează ferit de lumină puternică.

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetona (R)-dietilenamină (R) (50 : 40 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: colchicină 1,0% m/V în alcool (R);

Soluția b: colchicină (s.r.) 1,0% m/V în alcool (R);

Soluția c: colchicină (s.r.) 0,050% m/V în alcool (R);

Soluția d: colchicină (s.r.) 0,030% m/V în alcool (R);

Soluția e: colchicină (s.r.) 0,010% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c, d și e, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg colchicină);

b: 10 μl soluție b (100 μg colchicină-s.r.);

c: 10 μl soluție c (5 μg colchicină-s.r.);

d: 10 μl soluție d (3 μg colchicină-s.r.);

e: 10 μl soluție e (1 μg colchicină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare colchicinei, cu Rf de aproximativ 0,28, mai pot apărea și alte pete. Mărimea și intensitatea acestora se estimează prin comparare cu mărimea și intensitatea petelor din dreptul punctelor c, d și e. Suma acestor pete nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g colchicină se usucă la 105 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g colchicină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g colchicină se dizolvă în 40 ml anhidridă acetică (R) și se titrează potențiomtric cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru, folosind electrozi de sticlă și de calomel saturat (IX.C.23).

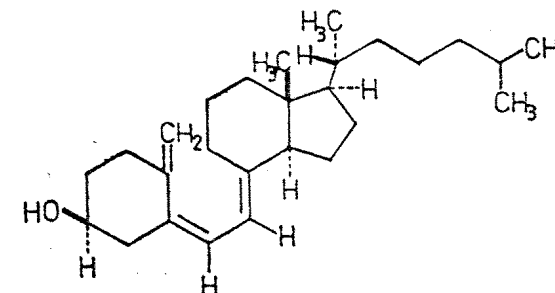
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03994 g C₂₂H₂₅NO₆.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuițări. Antigutos.

COLECALCIFEROLUM

Colecalciferol



C₂₇H₄₄O

M_r 384,6

Sinonim: vitamina D₃

Colecalciferolul este (3β, 5Z, 7E)-9,10-secocolesto-5,7,10(19)-trien-3-ol. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% C₂₇H₄₄O.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 1 ml acetona, 1,5 ml cloroform, 1,5 ml eter, 25 ml alcool, 100 ml uleiuri grase, solubil în dioxan și metanol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu colecalciferol (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 5 mg colecalciferol se dizolvă în 1 ml cloroform (R) și se adaugă 4 ml clorură de stibiu (III) în cloroform-soluție saturată (R); apare o colorație galben-portocalie.

— 1 mg colecalciferol se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 0,1 ml apă și se agită; se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei 1 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide apare o colorație galbenă (deosebire de calciferol).

— 5 mg colecalciferol se dizolvă în 5 ml cloroform (R), se adaugă 1 ml anhidridă acetică (R) și 0,3 ml acid sulfuric (R); apare o colorație roșie care devine repede violet-albastră, apoi verde.

Punct de topire: 84 — 88 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: [α]_D²⁵ = +105° pînă la +112° (1,5% m/V în alcool (R) (IX.C.4).

Determinarea se efectuează în cel mult 30 min de la prepararea soluției.

7-Dehidrocolesterol. 20 mg colecalciferol se dizolvă în 2 ml alcool (R), se adaugă 2 ml digitonină în alcool (R) și se lasă în repaus timp de 12 h, într-un flacon închis; nu trebuie să se formeze un precipitat.

Dozare. 50 mg colecalciferol se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 265 nm.

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 265 \text{ nm} = 470.$$

Conservare. În recipiente închise etanș, sub atmosferă de nitrogen, ferit de lumină, la rece. *Separandum.*

Observație. 1 mg colecalciferol corespunde la 40 000 U.I.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Prevenirea rahitismului; tratamentul rahitismului, osteomalaciei și hipoparatiroidismului.

COLISTIMETHATUM NATRICUM

Colistimetat de sodiu

Sinonim: colistinmetansulfonat de sodiu

Colistimetatul de sodiu se obține din colistină prin tratare cu formaldehidă și hidrogenosulfid de sodiu.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 11 500 U.I. colistină/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, cu miros slab sau practic fără miros (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în acetona, cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: celuloză microcristalină (R).

Prepararea plăcilor cromatografice se efectuează după cum urmează, dacă producătorul nu prevede altfel. Într-un flacon conic cu dop rotat se agită energic, timp de 1 min, o suspensie de celuloză microcristalină (R) 27,3% m/V în apă. După întinderea stratului, plăcile se usucă la aer timp de 30 min și apoi în etuvă, la 80 °C timp de 20 min.

Developant: 1-butanol (R)-piridină (R)-acid clorhidric 1 mol/l (15 : 15 : 10)

Soluții de aplicat:

Soluția a: colistimetat de sodiu 1,0% m/V.

5 mg colistimetat de sodiu se dizolvă într-un amestec format din 0,5 ml acid clorhidric (R) și 0,5 ml apă și se încălzește la 134 °C timp de 2 h și 30 min, într-un tub de sticlă ermetic închis. Se răcește, se taie tubul de sticlă la unul din capete și conținutul se evaporă pe baia de

apă, pînă la dispariția mirosului de acid clorhidric, iar reziduu se dizolvă în 5 ml apă.

Soluția b: colistimetat de sodiu (*e.n.*) 1,0% m/V.

Se prepară în mod identic cu soluția a.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (50 μg colistimetat de sodiu);

b: 5 μl soluție b (50 μg colistimetat de sodiu-*e.n.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start. Se scoate, se usucă la aer timp de 15 min, se pulverizează uniform cu ninhidrină (R) 2 g/l în 1-butanol (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 15 min și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară pete asemănătoare cu petele din dreptul punctului b.

— 40 mg colistimetat de sodiu se dizolvă în 1 ml acid clorhidric 1 mol/l și se adaugă 0,5 ml iod 0,01 mol/l; apare o colorație galbenă care dispare imediat (deosebire de sulfat de colistină). Se adaugă 1 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -46^\circ$ pînă la -51° (5% m/V în apă; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 80 mg colistimetat de sodiu se dizolvă în 5 ml apă; soluția obținută trebuie să fie limpede (IX.C.2).

pH = 6,2 — 7,5 (1% m/V) (IX.C.22).

Colistină liberă. 80 mg colistimetat de sodiu se dizolvă în 5 ml apă. Se adaugă 0,1 ml acid silicowolframic (R) 100 g/l. Nu trebuie să se formeze un precipitat timp de 20 s.

Sulfid total. 0,1 g colistimetat de sodiu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 0,3 g cianură de potasiu (R) (*atenție!*). Se fierbe cu precauție timp de 3 min și se răcește. Se neutralizează cu acid sulfuric 0,5 mol/l în prezență de metiloranj-soluție (I). Se adaugă 0,5 ml acid sulfuric 0,5 mol/l, 0,2 g iodură de potasiu (R), 1 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

Volumul de iod 0,05 mol/l necesar la titrare trebuie să fie de cel puțin 5,5 ml și de cel mult 7,0 ml.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g colistimetat de sodiu se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare: 18,0 — 21,0%.

0,5 g colistimetat de sodiu se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține colistimetat de sodiu 30 000 U.I./ml.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține colistimetat de sodiu 30 000 U.I./ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține colistimetat de sodiu 100 000 U.I./ml în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă. Timpul de observație este de 48 h.

Sterilitate. Colistimetatul de sodiu trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antibiotic.

COLISTINI SULFAS

Sulfat de colistină

Sulfatul de colistină este un amestec de sulfați de polipeptide care se obțin din anumite tulpini de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* sau se prepară prin alte metode. Conține cel puțin 16,5% și cel mult 17,5% sulfat raportat la substanța uscată. Activitatea microbiologică este de cel puțin 19 500 U.I. colistină/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, practic fără miros (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, foarte puțin solubil în alcool, practic insolubil în acetonă, clorofom și eter (IX.C.1).

Identificare

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: celuloză microcristalină (R).

Prepararea plăcilor cromatografice se efectuează după cum urmează, dacă producătorul nu prevede altfel. Într-un flacon conic cu dop rodat se agită energic, timp de 1 min, o suspensie de celuloză microcristalină (R) 27,3% m/V în apă. După întinderea stratului, plăcile se usucă la aer timp de 30 min și apoi în etuvă, la 80 °C timp de 20 min.

Devolpant: 1-butanol (R)-piridină (R)-acid clorhidric 1 mol/l (15:15:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: sulfat de colistină 1,0% m/V.

5 mg sulfat de colistină se dizolvă într-un amestec format din 0,5 ml acid clorhidric (R) și 0,5 ml apă și se încălzește la 134 °C timp de 3 h, într-un

tub de sticlă ermetic închis. Se răcește, se taie tubul de sticlă la unul din capete și conținutul se evaporă pe baia de apă până la dispariția mirosului de acid clorhidric, iar reziduu se dizolvă în 5 ml apă.

Soluția b: sulfat de colistină (e.n.) 1,0% m/V.

Se prepară în mod identic cu soluția „a”.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (50 μg sulfat de colistină);

b: 5 μl soluție b (50 μg sulfat de colistină-e.n.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant și se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start. Se scoate, se usucă la aer timp de 15 min, se pulverizează uniform cu ninhidrină (R) 2 g/l în 1-butanol (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 15 min și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară pete asemănătoare cu petele din dreptul punctului b.

— 40 mg sulfat de colistină se dizolvă în 1 ml acid clorhidric 1 mol/l și se adaugă 0,5 ml iod 0,01 mol/l; soluția nu trebuie să se decoloreze (deosebire de colistimetat de sodiu).

— 20 mg sulfat de colistină se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$ până la -74° (5% m/V în apă; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

pH = 4,0 — 5,8 (1% m/V) (IX.C.22).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 3,5%.

0,5 g sulfat de colistină se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

0,5 g sulfat de colistină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează pe cale orală 0,5 ml soluție care conține sulfat de colistină 1,2 mg/ml.

Dozare. *Sulfat.* 1 g sulfat de colistină se dizolvă în 200 ml apă, se adaugă 3 ml acid clorhidric (R), 15 ml clorură de bariu (R) 100 g/l și se fierbe în baia de apă timp de 4 h, agitând din când în când. Precipitatul se separă, se spală cu apă și se calcinează până la masă constantă.

1 g reziduu corespunde la 0,4116 g sulfat.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antibiotic.

COMPRESSI. TABULETTAE**Comprimate**

Comprimatele sînt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active; se obțin prin comprimarea unui volum constant de substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare, și sînt destinate administrării pe cale orală*.

Comprimatele pentru administrare pe cale orală se înghit (ca atare sau după dizolvare sau dispersare prealabilă în apă, cu sau fără efervescentă) sau se mențin în gură.

Comprimatele pot fi: comprimate neacoperite (*Compressi*) și comprimate acoperite (*Compressi obducti*).

Preparare. Substanțele active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare și aduse la gradul de finețe prevăzut, se omogenizează și se comprimă direct sau după o prealabilă granulare.

În cazul comprimatelor acoperite, nucleul obținut se acoperă cu unul sau mai multe straturi continue și uniforme, constituite din zahăr sau alte substanțe dulci (*drajeuri*), sau cu pelicule subțiri din diferite substanțe (*comprimate filmate*). Masa învelișului drajeurilor nu trebuie să fie mai mare decît masa nucleului.

Ca *substanțe auxiliare* se pot folosi: aglutinanți, dezagreganți, lubrefianți, diluanți, agenți de curgere, substanțe care dirijează eliberarea substanțelor active etc.

Dacă nu se prevede altfel** în formula de preparare, talcul trebuie să fie de cel mult 3%, acidul stearic de cel mult 1%, stearatul de magneziu sau stearatul de calciu de cel mult 1% și aerosilul de cel mult 10% din masa comprimatului.

Adăugarea corectorilor de gust și de miros este admisă numai pentru comprimatele care se mențin în gură și pentru comprimatele care se administrează după o prealabilă dizolvare.

Se pot folosi coloranți admiși de Ministerul Sănătății.

Descriere. *Comprimatele neacoperite* au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, margini intacte, suprafață plană sau convexă, gustul, mirosul și culoarea caracteristice substanțelor folosite; pot prezenta pe una sau pe ambele fețe diferite semne (șanțuri, inscripționări etc.). Comprimatele preparate din pulberi de origine vegetală sau animală și comprimatele cu acțiune prelungită pot prezenta pigmentări sau particule diferit colorate, dar omogen repartizate.

Comprimatele acoperite au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, fără pete, suprafață plană sau convexă, continuă, de obicei lucioasă;

* Comprimatele administrate pe alte căi (comprimate vaginale, pentru implantate, pentru inhalatii etc.) necesită condiții speciale de formulare, preparare și prezentare; condițiile de calitate ale acestora sînt prezentate în normativele de calitate ale produselor respective.

** pentru formula de preparare a unor drajeuri.

sînt albe sau colorate și pot prezenta pe una sau pe ambele fețe diferite inscripționări.

Dezagregare (IX.E.1). *Comprimatele neacoperite* trebuie să se dezagrege în apă, în cel mult 15 min, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele acoperite trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă, (R) în cel mult 1 h, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele acoperite enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă (R) în 2 h, dacă nu se prevede altfel, și trebuie să se dezagrege în pancreatină-soluție alcalină (R), în cel mult 1 h, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele efervescente trebuie să se dizolve sau să se disperseze în apă, cu efervescentă, în cel mult 5 min (IX.E.1 — metoda B).

Uniformitatea masei. Se cîntăresc 20 de comprimate neacoperite și se calculează masa medie. Aceleași comprimate se cîntăresc individual.

Față de masa medie calculată, masa individuală poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute în coloana A din tabelul I; pentru cel mult două comprimate se admit abaterile procentuale prevăzute în coloana B.

Tabelul I

Masa medie a comprimatului	Abatere admisă	
	A	B
pină la 150 mg	±10%	±15%
150 mg pină la 300 mg	± 7,5%	±11,2%
300 mg și mai mult de 300 mg	± 5%	± 7,5%

Dacă nu se prevede altfel, comprimatele filmate trebuie să îndeplinească prevederile de mai sus.

Dozare. Dacă nu se prevede altfel, se pulverizează fin și se omogenizează 20 de comprimate, cărora li se determină în prealabil masa medie. Conținutul în substanță activă pe comprimat se determină conform prevederilor din monografia respectivă. Față de conținutul declarat în substanță activă pe comprimat se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II, dacă nu se prevede altfel.

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă pe comprimat	Abatere admisă
pină la 10 mg	±10%
10 mg pină la 100 mg	± 7,5%
100 mg și mai mult de 100 mg	± 5%

Observații. Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede „Uniformitatea conținutului”.

Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede testul de dizolvare (IX.E.2).

Conservare. În recipiente bine închise.

Comprimatele efervescente se păstrează în recipiente bine închise și în prezența unei substanțe deshidratante.

COMPRESSI ACIDI ACETYLSALICYLICI

Comprimare de acid acetilsalicilic

Comprimatele de acid acetilsalicilic conțin 500 mg acid acetilsalicilic pe comprimat.

Comprimatele de acid acetilsalicilic trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% acid acetilsalicilic ($C_9H_8O_4$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimare albe, fără miros sau cu miros slab de acid acetic, cu gust slab acru.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,5 g acid acetilsalicilic, se fierbe timp de 3 min cu 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și după răcire se acidulează cu acid sulfuric 200 g/l (R); se formează un precipitat alb, abundent și se percepe miros de acid acetic.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g acid acetilsalicilic, se fierbe timp de 5 — 6 min cu 10 ml apă. Se filtrează și la filtrat se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violacee.

Acid salicilic. Cel mult 0,3%.

Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,2 g acid acetilsalicilic, se agită cu 6 ml alcool (R), într-un balon cotat de 100 ml. Se completează cu apă la 100 ml și se filtrează.

În paralel, se prepară o soluție-etalon din 6 ml acid salicilic (R) 0,1 g/l în alcool (R) și apă la 100 ml, într-un balon cotat.

Din ambele soluții se prelevează câte 50 ml în câte un cilindru gradat; se adaugă 1 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 2 g/l (I) și 1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l. După 30 s colorația soluției-probă nu trebuie să fie mai intensă decât colorația soluției-etalon.

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,4 g acid acetilsalicilic, se adaugă 10 ml alcool (R) în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (I); se agită, se răcește la 8 — 10 °C și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01802 g $C_9H_8O_4$.

Conservare. Ferit de lumină și de umiditate.

COMPRESSI ACIDI ASCORBICI

Comprimare de acid ascorbic

Comprimatele de acid ascorbic conțin 200 mg acid ascorbic pe comprimat.

Comprimatele de acid ascorbic trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% acid ascorbic ($C_6H_8O_6$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimare albe, cu gust dulce-acrișor.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,5 g acid ascorbic, se agită cu 10 ml apă și se filtrează.

— La 5 ml soluție filtrată se adaugă hidrogenocarbonat de sodiu (R) în exces; se produce efervescentă. Se adaugă un cristal de sulfat de fer (II) (R); apare o colorație violet-intens, vizibilă și după diluare cu 100 ml apă și care dispare prin acidulare cu acid clorhidric 100 g/l (R).

— La 0,5 ml soluție filtrată se adaugă 1,5 ml apă, 0,2 ml pentaciano-nitrozilferat (II) de sodiu-soluție (R) și 0,15 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație galben-verzuie, care după adăugarea de 0,3 ml acid acetic 300 g/l (R) devine albastru-verzuie.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,15 g acid ascorbic, se agită timp de 2 min cu 10 ml apă și 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu iodat de potasiu 0,0167 mol/l până la colorație albastru-persistent.

1 ml iodat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,008806 g $C_6H_8O_6$.

Observație. Se admite folosirea unor aromatizanți.

COMPRESSI ACIDI NICOTINICI

Comprimare de acid nicotinic

Comprimatele de acid nicotinic conțin 100 mg acid nicotinic pe comprimat.

Comprimatele de acid nicotinic trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% acid nicotinic ($C_6H_5NO_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimare albe, fără miros, cu gust slab acru.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% m/V în alcool (R) obținută după filtrare, prezintă două maxime: la 257 nm și la 263 nm (IX.C.24.1).

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g acid nicotinic, se agită cu 10 ml apă și se filtrează. 5 ml filtrat se neutralizează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la hirtie de turnesol roșie (I) și se adaugă 3 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); se formează în timp un precipitat albastru.

— La 4 ml filtrat se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se perceapă miros de amoniac (deosebire de nicotinamidă).

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,15 g acid nicotinic se adaugă 40 ml apă proaspăt fiartă și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min, agitând din când în când. După răcire se adaugă fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01231 g $C_6H_5NO_2$.

Conservare. Ferit de lumină. *Separandum.*

COMPRESSI BROMHEXINI HYDROCHLORIDI**Comprimate de clorhidrat de bromhexin**

Comprimatele de clorhidrat de bromhexin conțin 8 mg clorhidrat de bromhexin pe comprimat.

Comprimatele de clorhidrat de bromhexin trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% clorhidrat de bromhexin ($C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, fără miros.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 20 mg clorhidrat de bromhexin, se agită cu 5 ml metanol (R), timp de 1 min, se adaugă 0,2 ml acid sulfuric 200 g/l (R), 3 ml cloroform (R) și 5 ml cloramina B 50 g/l (R); după agitare, stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 20 mg clorhidrat de bromhexin, se agită cu 2 ml metanol (R), timp de 1 min, se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R), 1 ml 2-naftol-soluție (R) și se agită; se formează un precipitat roșu-cărămiziu.

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 8 mg clorhidrat de bromhexin, se adaugă 50 ml acid clorhidric (R) 0,1 mol/l în metanol (R), într-un flacon, și se încălzește pe baia de apă timp de 5 min, agitând

din când în când. După răcire se aduce cantitativ și se diluează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Se filtrează, îndepărtând primii 20 ml soluție filtrată și se determină absorbanta la 317 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 317 nm = 86.

Conservare. Ferit de lumină.

COMPRESSI CHLORTALIDONI**Comprimate de clortalidonă**

Comprimatele de clortalidonă conțin 100 mg clortalidonă pe comprimat. Comprimatele de clortalidonă trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% clortalidonă ($C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 10 mg clortalidonă, se agită cu 50 ml alcool (R), se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează. Spectrul în ultraviolet al soluției filtrate, determinat în cuvă de 2 cm, prezintă două maxime: la 275 nm și la 284 nm (IX.C.24.1).

— Peste pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg clortalidonă, se adaugă 3 ml acid sulfuric (R) și se agită; apare o colorație galben-intens.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g clortalidonă, se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se calcinează; se degajează vapori care albăstresc hirtia de turnesol roșie (I) și înnegresc hirtia de acetat de plumb (R). Reziduul obținut se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 5 ml apă. După răcire se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2)

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R)

Developant: 1-butanol (R)-amoniac concentrat (R) (45:9).

Soluții de aplicat:

Soluția a: pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,10 g clortalidonă, se agită cu 10 ml metanol (R) timp de 10 min și se filtrează.

Soluția b: clortalidonă (s.r.) 0,010% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

- a*: 10 μl soluție a (100 μg clortalidonă);
b: 10 μl soluție b (1 μg clortalidonă-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lîngă pata principală, corespunzătoare clortalidonei, mai poate să apară o singură pată, a cărei mărime și intensitate nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g clortalidonă, se adaugă 30 ml metanol (*R*) și se agită energic timp de 10 min. Soluția se aduce cantitativ într-un balon cotat, se diluează cu metanol (*R*) la 100 ml și se filtrează, îndepărtînd primii 20 ml filtrat. 5 ml filtrat se aduc într-un balon cotat de 50 ml, se adaugă 2 ml acid clorhidric 1 mol/l, se completează la 50 ml cu metanol (*R*) și se determină absorbanta soluției la 275 nm.

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 275 \text{ nm} = 57,4.$$

COMPRESSI CHLORZOXAZONI

Comprimate de clorzoxazonă

Comprimatele de clorzoxazonă conțin 250 mg clorzoxazonă pe comprimat.

Comprimatele de clorzoxazonă trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% clorzoxazonă ($C_7H_4ClNO_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe.

Identificare. 0,2 g pulbere de comprimate se agită cu 15 ml eter (*R*) timp de 2 min și se filtrează; eterul se evaporă pe baia de apă. Reziduul obținut se dizolvă în 2 ml alcool (*R*) încălzit la aproximativ 70 °C și se lasă să cristalizeze la temperatura camerei. Cristalele obținute, după uscare la 105 °C, se topesc la 189–193 °C.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,16 g clorzoxazonă, se agită, timp de 5 min, cu 20 ml dimetilformamidă (*R*), în prealabil neutralizată la albastru de timol în metanol (*I*) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0.01696 g $C_7H_4ClNO_2$.

Conservare. Ferit de lumină.

COMPRESSI COLCHICINI

Comprimate de colchicină

Comprimatele de colchicină conțin 1 mg colchicină pe comprimat.

Comprimatele de colchicină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% colchicină ($C_{22}H_{25}NO_6$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, fără miros.

Identificare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 2 mg colchicină, se adaugă, într-un mojar, 4 ml cloroform (*R*) și se triturează timp de 2–3 min. Soluția cloroformică se filtrează pe o sticlă de ceas și cloroformul se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 0,2 ml acid sulfuric (*R*); apare o colorație galbenă care la adăugarea, sub agitare, a 0,05 ml acid nitric (*R*) trece în albastru-violet trecător.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 1 mg colchicină, se agită cu 20,0 ml alcool absolut (*R*), într-un flacon cu dop rodat, timp de 30 min. Se centrifughează în vas acoperit, la 2 000 rot/min, timp de 2 min. 10,0 ml soluție se diluează cu alcool absolut (*R*) la 50 ml, într-un balon cotat, și se determină imediat absorbanta la 350 nm.

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 350 \text{ nm} = 425.$$

Atenție! Determinarea se efectuează repede și ferit de lumină.

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

COMPRESSI CYCLOBARBITALI

Comprimate de ciclobarbitol

Comprimatele de ciclobarbitol conțin 200 mg ciclobarbitol pe comprimat.

Comprimatele de ciclobarbitol trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% ciclobarbitol ($C_{12}H_{16}N_2O_3$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, fără miros, cu gust amar.

Identificare

— La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g ciclobarbital, se adaugă 50 mg rezorcinol (*R*), 0,5 ml acid clorhidric (*R*) și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min; apare o colorație roșie.

— 0,1 g pulbere de comprimate se încălzesc cu 5 ml alcool (*R*), se filtrează într-o capsulă de porțelan și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziuul se încălzește pe baia de apă cu 1 ml acid sulfuric (*R*); lichidul obținut se colorează în galben, apoi în brun.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,2 g ciclobarbital, se agită timp de 15 min cu 30 ml dimetilformamidă (*R*) în prealabil neutralizată la albastru de timol-soluție (*I*) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02363 g $C_{12}H_{16}N_2O_3$.

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI DIGITALIS**Comprimate de degețel roșu**

Sinonim: comprimate de digitală

Comprimatele de degețel roșu conțin 1 U.I. pe comprimat.

Comprimatele de degețel roșu trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Un comprimat de degețel roșu trebuie să prezinte o activitate cardio-toxică de 0,85 — 1,15 U.I.

Descriere. Comprimate cenușiu-verzui, cu miros caracteristic și gust amarui.

Identificare. La 1 g pulbere de comprimate se adaugă 10 ml alcool diluat (*R*) și se încălzește la fierbere timp de 3 min; se răcește și se filtrează. 5 ml soluție filtrată se diluează cu 10 ml apă și se evaporă pe baia de apă pînă la un volum de aproximativ 10 ml. Se adaugă 0,5 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (*R*) și se filtrează. Soluția filtrată se agită cu 5 ml cloroform (*R*), într-o pîlnie de separare; stratul cloroformic separat se aduce într-o eprubetă și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziuul se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (*R*) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*) și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația devine albastră.

Dezagregare. Cel mult 30 min (IX.E.1).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 6,0%.

5 g pulbere de comprimate se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Contaminare microbială. Comprimatele nu trebuie să conțină *Salmonella sp.* (IX.F.3).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea biologică a preparatelor de digitală” (IX.F.15).

Limitele fiduciale de eroare ($P = 0,95$) sînt cuprinse între 80% și 125% din activitatea declarată.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină. *Separandum.*

COMPRESSI DIGOXINI**Comprimate de digoxină**

Comprimatele de digoxină conțin 0,25 mg digoxină pe comprimat.

Comprimatele de digoxină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% digoxină ($C_{41}H_{64}O_{14}$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe sau foarte slab gălbui, fără miros.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine”, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata digoxinei (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 1 mg digoxină, se agită cu 10 ml metanol (*R*) timp de 5 min; se filtrează și metanolul se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o eprubetă. Reziuul se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (*R*) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*) și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația devine albastră.

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (*R*).

Soluție de impregnare: formamidă (*R*)-acetona (*R*) (10:90).

Developtant: xilen (*R*)-metiletilcetonă (*R*)-formamidă (*R*) (50:50:6). Amestecul se agită într-o pîlnie de separare timp de 5 min, se lasă în repaus timp de 2 h, apoi se îndepărtează excesul de formamidă.

Soluții de aplicat:

Soluția *a*: Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 2,5 mg digoxină, se agită cu 10 ml amestec format din 19 volume cloroform (*R*) și un volum alcool (*R*), într-un flacon cu dop rodat, timp de 10 min; se filtrează printr-un filtru cu porii fini și se îndepărtează primele porțiuni de filtrat. 4,0 ml soluție filtrată se evaporă la sicitate în baia de apă, la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer. Reziuul se dizolvă în 1,0 ml amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția b: digoxină (s.r.) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția c: digoxină (s.r.) 0,0030% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția d₁: digoxină (s.r.) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția d₂: digitoxină (s.r.) 0,0010% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția e: 0,5 ml soluție a se diluează cu 3,5 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare și se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c, d și e, se aplică soluțiile :

- a: 10 μl soluție a (10 μg digoxină);
- b: 10 μl soluție b (10 μg digoxină-s.r.);
- c: 10 μl soluție c (0,3 μg digoxină-s.r.);
- d: 10 μl soluție d₁ (0,2 μg digoxină-s.r.) și
10 μl soluție d₂ (0,1 μg digitoxină-s.r.);
- e: 10 μl soluție e (1,25 μg digoxină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă cu un curent de aer, timp de 2 min. Se repetă dezvoltarea în același mod. Placa cromatografică se scoate și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min. După răcire se pulverizează cu acid tricloroacetic și cloramină-soluție (R), se ține din nou la 115 °C, timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare digoxinei, mai pot să apară următoarele pete:

- o pată cu R_f de aproximativ 0,20 (diginatină);
- o pată cu R_f puțin mai mare decît al petei digoxinei, cu care poate fi unită; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digoxinei din dreptul punctului c (digoxigenin-mono- și bis-digitoxozidă);
- o pată cu R_f de aproximativ 0,43 (gitoxină);
- o pată cu același R_f, de aproximativ 0,75, cu al petei digitoxinei din dreptul punctului d; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digitoxinei;
- cel mult încă o pată, a cărei mărime și intensitate a fluorescenței nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digoxinei din dreptul punctului d, sau cel mult încă două pete, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității;
- nu se iau în considerare eventuale pete cu R_f de aproximativ 0 sau 1 (excipienți).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului e, pe lângă pata principală, corespunzătoare digoxinei, mai pot să apară petele digoxigenin-mono- și bis-digitoxozidei, diginatinei și gitoxinei; fluorescența ultimelor două pete trebuie să fie foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă petele digoxinei și digitoxinei din dreptul punctului d nu sînt vizibile, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 2 mg digoxină, se agită cu 50 ml alcool 90°, într-un flacon cu dop rodat, timp de 20 min; se filtrează și se îndepărtează primele porțiuni de filtrat. La 5,0 ml soluție filtrată se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (R), proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rodat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluția-probă). După 30 min se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml alcool 90° și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml digoxină (s.r.) 0,0040% m/V în alcool 90° și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

COMPRESSI ERYTHROMYCINI PROPIONATIS

Comprimate de propionat de eritromicină

Comprimatele de propionat de eritromicină conțin 200 mg eritromicină pe comprimat.

Comprimatele de propionat de eritromicină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% eritromicină (C₃₇H₆₇NO₁₃), sub formă de propionat de eritromicină (C₃₇H₆₆NO₁₃ · C₃H₅O) față de valoarea declarată.

Activitatea microbiologică este corespunzătoare la cel puțin 180 mg eritromicină (C₃₇H₆₇NO₁₃) pe comprimat.

Descriere. Comprimate albe, fără miros și fără gust.

Identificare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g propionat de eritromicină, se agită cu 3 ml alcool (R) timp de 1 min și se filtrează. În filtrat se adaugă 1 ml clorhidrat de hidroxilamină (R) 70 g/l și 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l. După 5 min se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă.

Dozare. *Eritromicină.* Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,25 g propionat de eritromicină, se agită cu 25 ml metanol (R) timp de 5 min. Se adaugă 30 ml dioxan (R), 0,2 ml albastru de timol în metanol

(I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație violetă (microbiuretă).

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,07339 g $C_{37}H_{67}NO_{13}$.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. Ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

COMPRESSI ETHINYLESTRADIOLI

Comprimate de etinilestradiol

Comprimatele de etinilestradiol conțin 20 μg sau 50 μg etinilestradiol pe comprimat.

Comprimatele de etinilestradiol trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% etinilestradiol ($C_{20}H_{24}O_2$) față de valorile declarate.

Descriere. Comprimate albe, fără miros și fără gust.

Identificare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 mg etinilestradiol, se agită cu 3 ml dioxan (R) și se filtrează. La filtrat se adaugă 3 ml nitrat de mercur (I) în acid nitric (R); apare o colorație roșie.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 mg etinilestradiol, se extrage de patru ori cu câte 5 ml metanol (R) și se filtrează printr-o hîrtie de filtru cu porii fini, într-un cristalizor. Filtrul se spală cu câte 5 ml metanol (R); soluțiile metanolice reunite în cristalizor se evaporă pe baia de apă. După răcire reziduul obținut se dizolvă în 2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. Separat se prepară un amestec format din 1 ml 4-amino-6-cloro-m-benzendisulfonamidă (R) 2 g/l în metanol (R), 1 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 1 ml acid clorhidric 1 mol/l; se agită și se lasă în repaus timp de 2 min. Amestecul se aduce în cristalizorul cu probă, se omogenizează, se adaugă 2 ml acetat de sodiu (R) 2 mol/l, se omogenizează din nou și se lasă în repaus timp de 6 min. Se adaugă 3 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează și se filtrează (soluția-probă). Se determină absorbanta soluției la 500 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții și din aceiași reactivi ca soluția-probă.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținută prin preluarea a 25 ml etinilestradiol (s.r.) 0,0004% m/V în metanol (R), în aceleași condiții și cu aceiași reactivi ca la soluția-probă.

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI GLUTETHIMIDI

Comprimate de glutetimidă

Comprimatele de glutetimidă conțin 250 mg glutetimidă pe comprimat.

Comprimatele de glutetimidă trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% glutetimidă ($C_{13}H_{15}NO_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate aproape albe, fără miros, cu gust slab amar.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 1 g glutetimidă, se agită de trei ori cu câte 25 ml eter (R) și se filtrează. Extractele eterice reunite se evaporă la sicitate cu ajutorul unui curent de aer rece; reziduul are un punct de topire de aproximativ 86 °C.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 10 mg glutetimidă, se agită cu 3 ml alcool (R) și se filtrează. Se adaugă 0,1 g clorhidrat de hidroxilamină (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R). Se lasă în repaus timp de 10 min, apoi se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-brună.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,625 g glutetimidă, se agită de trei ori cu câte 25 ml eter (R) și se filtrează. Extractele eterice reunite se evaporă la sicitate cu ajutorul unui curent de aer rece. Se adaugă 10 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește pe baia de apă, la reflux, timp de 1 h. După răcire se adaugă 0,15 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l corespunde la 0,02173 g $C_{13}H_{15}NO_2$.

Conservare. Ferit de lumină. *Separandum.*

COMPRESSI GLYCERYLI TRINITRATIS

Comprimate de trinitrat de gliceril

Sinonim: comprimate de nitroglicerină

Comprimatele de trinitrat de gliceril conțin 0,5 mg trinitrat de gliceril pe comprimat.

Comprimatele de trinitrat de gliceril trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 85,0% și cel mult 130,0% trinitrat de gliceril ($C_3H_5N_3O_9$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate sublinguale albe sau alb-gălbui, fără miros.

Identificare

— La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 1 mg trinitrat de gliceril, se adaugă 1 ml difenilamină-soluție (R); apare o colorație albastru-intens.

— 0,2 g pulbere de comprimate se agită cu 5 ml apă și se filtrează. În filtrat se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,1 g iodură de potasiu (R); amestecul nu trebuie să se coloreze în albastru la adăugarea de amidon-soluție (I).

Dezagregare. Cel mult 3 min (IX.E.1).

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 1 mg trinitrat de gliceril, se adaugă 1 ml apă, 5 ml acid acetic (R) și se agită timp de 1 h, apoi se filtrează (soluția 1). La 1 ml din soluția 1 se adaugă 2 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (R), se agită și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2 ml apă, amoniac concentrat (R) până la reacție alcalină la hîrtia de turnesol roșie (I), se răcește și se completează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat (soluția-probă).

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: 0,1335 g nitrat de potasiu (R), în prealabil uscat la 105 °C timp de 4 h, se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se agită cu 5 ml acid acetic (R) timp de 1 h. 1 ml din această soluție se prelucrează în aceleași condiții cu soluția 1.

Se determină absorbanțele soluției-probă și soluției-etalon, la 405 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din 1 ml acid acetic (R) care se prelucrează în aceleași condiții cu soluția 1.

1 ml nitrat de potasiu 1,335 g/l corespunde la 0,001 g $C_2H_5N_3O_9$.

Uniformitatea conținutului. Într-un tub de centrifugă prevăzut cu dop se introduce un comprimat, se adaugă 5 ml acid acetic (R), se agită timp de 1 h și se centrifughează (soluția 1). La 1 ml din soluția 1 se adaugă 2 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (R), se agită și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2 ml apă și amoniac concentrat (R), până la reacție alcalină la hîrtia de turnesol roșie (I), se răcește și se completează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat (soluția-probă).

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: 0,1335 g nitrat de potasiu (R), în prealabil uscat la 105 °C timp de 4 h, se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu acid acetic (R) la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml din această soluție se prelucrează în aceleași condiții cu soluția 1.

Se determină absorbbanțele soluției-probă și soluției-etalon, la 405 nm, în cuvă de 2 cm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din 1 ml acid acetic (R) care se prelucrează în aceleași condiții cu soluția 1.

1 ml nitrat de potasiu 1,335 g/l corespunde la 0,001 g $C_2H_5N_3O_9$.

Se procedează în același mod cu încă nouă comprimate, determinându-se conținutul în trinitrat de gliceril al fiecărui comprimat. Proba de analizat este corespunzătoare dacă fiecare din cele 10 comprimate conțin

cel puțin 75,0% și cel mult 135,0% trinitrat de gliceril față de valoarea declarată. Dacă pentru cel mult un comprimat conținutul în trinitrat de gliceril este în afara limitelor de 75,0% și 135,0% față de valoarea declarată, dar pentru nici un comprimat conținutul nu este în afara limitelor de 60,0% și 150,0%, determinarea se repetă pe încă 20 de comprimate. Proba de analizat este corespunzătoare dacă fiecare din cele 20 de comprimate conține cel puțin 75,0% și cel mult 135,0% trinitrat de gliceril față de valoarea declarată.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25 °C. *Separandum.*

Observație. Pentru a asigura concentrația de 0,5 mg trinitrat de gliceril pe comprimat produsul se supradozează cu 30%, cu ajutorul soluției concentrate de trinitrat de gliceril.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos.

COMPRESII GRISEOFULVINI

Comprimate de griseofulvină

Comprimatele de griseofulvină conțin 125 mg griseofulvină pe comprimat.

Comprimatele de griseofulvină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% griseofulvină ($C_{17}H_{17}ClO_6$) față de valoarea declarată.

Activitatea microbiologică este corespunzătoare la cel puțin 112 mg griseofulvină ($C_{17}H_{17}ClO_6$).

Descriere. Comprimate albe, fără miros și fără gust. Diametrul particulelor de griseofulvină rezultate din dezagregarea comprimatelor trebuie să fie de cel mult 5 μ m; se admit rare particule cu diametrul de cel mult 30 μ m.

Identificare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg griseofulvină, se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și 5 mg dicromat de potasiu (R) pulverizat; apare o colorație roșu-vișnie.

Dozare. *Griseofulvină.* 70 mg pulbere de comprimate se agită timp de 5 min cu 150 ml cloroform (R), într-un balon cotat de 250 ml; se completează cu același solvent la 250 ml și se filtrează. 5,0 ml soluție filtrată se diluează cu alcool (R) la 100 ml, într-un balon cotat. Se determină absorbbanța soluției la 291 nm, folosind ca lichid de compensare un amestec format din 5 ml cloroform (R) și 95 ml alcool (R).

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 291 nm = 686.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

COMPRESSI HYDROXYPROGESTERONI ACETATIS**Comprimat de acetat de hidroxiprogesteronă**

Comprimatele de acetat de hidroxiprogesteronă conțin 25 mg acetat de hidroxiprogesteronă pe comprimat.

Comprimatele de acetat de hidroxiprogesteronă trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% acetat de hidroxiprogesteronă ($C_{23}H_{32}O_4$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimat alb, fără miros și fără gust.

Identificare

— La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg acetat de hidroxiprogesteronă se adaugă 2 ml alcool (R), 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și 1 mg albastru de tetrazoliu (R); apare o colorație roz care se intensifică în timp.

— La 0,5 g pulbere de comprimate se adaugă 2 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 1 min; se adaugă 2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se încălzește din nou; se percepe miros de acetat de etil.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 25 mg acetat de hidroxiprogesteronă, se agită cu 30 ml cloroform (R) timp de 1 min, într-un balon cotate; se completează cu același solvent la 50 ml și se filtrează. 1 ml din soluția filtrată se diluează cu alcool (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta soluției la 240 nm, folosind ca lichid de compensare un amestec format din 1 ml cloroform (R) și 49 ml alcool (R).

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 450.$$

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI ISONIAZIDI**Comprimat de izoniazidă**

Comprimatele de izoniazidă conțin 50 mg sau 100 mg izoniazidă pe comprimat.

Comprimatele de izoniazidă trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% izoniazidă ($C_6H_7N_3O$) față de valorile declarate.

Descriere. Comprimat alb, fără miros, cu gust slab amar.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg izoniazidă, se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se încălzește; se percepe un miros caracteristic de piridină.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg izoniazidă, se agită cu 1 ml apă; se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu-cărămiziu.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g izoniazidă, se agită cu 80 ml apă timp de 30 min, într-un balon cotate și se completează cu același solvent la 100 ml. Se filtrează, îndepărtând primii 20 ml filtrat. La 1 ml soluție filtrată se adaugă 10 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate. Se determină absorbanta soluției la 266 nm, folosind ca lichid de compensare acid clorhidric 0,01 mol/l.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 266 \text{ nm} = 430.$$

Conservare. Ferit de lumină. *Separandum.*

COMPRESSI LYNESTRENOLI**Comprimat de linestrenol**

Comprimatele de linestrenol conțin 5 mg linestrenol pe comprimat.

Comprimatele de linestrenol trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% linestrenol ($C_{20}H_{28}O$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimat alb, fără miros.

Identificare

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R) sau silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: n-heptan (R)-acetona (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: pulberea de comprimate, corespunzătoare la 25 mg linestrenol, se agită cu 10 ml amestec format din 9 volume cloroform (R) și 1 volum metanol (R) și se filtrează;

Soluția b: linestrenol (s.r.) 0,25% m/V într-un amestec format din 9 volume cloroform (R) și 1 volum metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

- a*: 20 μl soluție a (50 μg linstrenol);
b: 20 μl soluție b (50 μg linstrenol-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu acid sulfuric (*R*) 100 g/l în alcool (*R*). Placa se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează la lumina zilei și în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata corespunzătoare linstrenolului (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 1 mg linstrenol, se agită de 2 — 3 ori cu cîte 3 ml cloroform (*R*) și se filtrează. Soluțiile cloroformice reunite se evaporă la sicitate. Reziduul se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (*R*); apare o colorație portocalie. Se adaugă 4 ml apă și 6 ml acid sulfuric (*R*); soluția prezintă o fluorescență galben-verzuie în lumina ultravioletă.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,15 g linstrenol, se agită cu 15 ml tetrahidrofuran (*R*) timp de 5 min și se filtrează; se repetă operația de extracție de trei ori. Extractele reunite, la care se adaugă 10 ml nitrat de argint (*R*) 100 g/l, se titrează potențiometric cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, folosind electrozi de sticlă și de calomel saturat (IX.C.23) (microbiuretă).

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02844 g $C_{20}H_{28}O$.

COMPRESSI MEPROBAMATI

Comprimate de meprobamat

Comprimatele de meprobamat conțin 400 mg meprobamat pe comprimat.

Comprimatele de meprobamat trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% meprobamat ($C_9H_{18}N_2O_4$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, fără miros sau cu miros slab caracteristic, cu gust amar.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,4 g meprobamat, se agită cu 20 ml cloroform (*R*) timp de 1 min și se filtrează; filtratul se

evaporă la sicitate. Reziduul obținut, spălat cu 10 ml eter de petrol (*R*) și uscat, trebuie să se topească la 103 — 107 °C.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,2 g meprobamat, se agită cu 10 ml acetonă (*R*) timp de 10 min și se filtrează; filtratul se evaporă la sicitate. La reziduul obținut se adaugă 15 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 15 min. După răcire se adaugă 0,5 ml acid acetic (*R*) și 1 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (*R*); apare o colorație albastră.

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,4 g meprobamat, se adaugă 25,0 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, pe baia de nisip, la reflux, timp de 90 min, agitînd din cînd în cînd. După răcire se adaugă un amestec format din 0,8 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și 0,2 ml galben de alizarină-soluție (*I*) și se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la colorație galbenă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool corespunde la 0,05456 g $C_9H_{18}N_2O_4$.

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI METAMIZOLI NATRICI

Comprimate de metamizol sodic

Comprimatele de metamizol sodic conțin 500 mg metamizol sodic pe comprimat.

Comprimatele de metamizol sodic trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% metamizol sodic ($C_{15}H_{16}N_2NaO_4S \cdot H_2O$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe sau alb-gălbui, fără miros, cu gust slab amar.

Identificare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,2 g metamizol sodic, se încălzește la fierbere cu 10 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*); se percepe un miros de dioxid de sulf, apoi de formaldehidă. După răcire se adaugă 1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*); apare o colorație roșu-violetă.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,25 g metamizol sodic, se agită cu 5 ml apă și 5 ml acid clorhidric 0,02 mol/l și se titrează imediat cu iod 0,05 mol/l adăugat la început picătură cu picătură. Spre sfîrșitul titrării se adaugă 1 ml amidon-soluție (*I*) și se continuă titrarea pînă la colorație albastră, care persistă cel puțin 2 min. În timpul titrării temperatura nu trebuie să depășească 20 °C.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,01757 g $C_{15}H_{16}N_2NaO_4S \cdot H_2O$.

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI METHYLTESTOSTERONI

Comprimat de metiltestosteronă

Comprimatele de metiltestosteronă conțin 10 mg metiltestosteronă pe comprimat.

Comprimatele de metiltestosteronă trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% metiltestosteronă ($C_{20}H_{30}O_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimat alb sau aproape alb, fără miros.

Identificare

— Spectrul în infraroșu obținut după extracția cu cloroform (R) a metiltestosteronului din comprimate, evaporarea cloroformului și dispersarea în bromură de potasiu (R) trebuie să corespundă celui obținut cu metiltestosteronă (s.r.) recristalizată din cloroform (R) și dispersată în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 20 mg metiltestosteronă, se agită cu 10 ml cloroform (R) timp de 5 min, se filtrează, se evaporă la siccitate pe baia de apă, iar rezidul obținut se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă care devine roșie. Se adaugă 1 ml apă; colorația se intensifică și apare o fluorescență verde.

Dezagregare. Cel mult 1 h (IX.E.1).

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg metiltestosteronă, se agită energic cu 80 ml cloroform (R), se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează. 1 ml soluție filtrată se diluează cu alcool (R) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta soluției la 240 nm, folosind ca lichid de compensare alcool (R) care conține 2% V/V cloroform (R).

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 240 nm = 535.

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI METRONIDAZOLI

Comprimat de metronidazol

Comprimatele de metronidazol conțin 250 mg metronidazol pe comprimat.

Comprimatele de metronidazol trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% metronidazol ($C_6H_9N_3O_3$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimat alb-gălbui, fără miros, cu gust amar.

Identificare

— La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 10 mg metronidazol, se adaugă 10 mg zinc pulbere (R), 1 ml apă și 0,25 ml acid clorhidric (R) și se încălzește în baia de apă timp de 5 min. Se răcește la aproximativ 10 °C, se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și aproximativ 0,1 g acid sulfamic (R); se agită pentru distrugerea excesului de nitrit. Se adaugă 0,5 ml amestec format din 0,5 ml 2-naftol-soluție (R) și 2 ml hidroxid de sodiu (R) 200 g/l; apare o colorație roșu-brună.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g metronidazol, se agită cu 5 ml acid sulfuric 0,05 mol/l și se filtrează. La 2 ml filtrat se adaugă 1 ml acid silicowolframic 50 g/l (R); se formează un precipitat alb. La 2 ml filtrat se adaugă 1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R); se formează un precipitat galben.

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,2 g metronidazol, se adaugă 40 ml cloroform (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 5 min. După răcire se adaugă roșu de metil în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-vioacee.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01712 g $C_6H_9N_3O_3$.

COMPRESSI NATRII CYCLAMATIS

Comprimat de ciclamat de sodiu

Comprimatele de ciclamat de sodiu conțin 100 mg ciclamat de sodiu pe comprimat.

Comprimatele de ciclamat de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 92,5% și cel mult 107,5% ciclamat de sodiu ($C_6H_{12}NNaO_3S$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimat alb, fără miros, cu gust puternic dulce.

Identificare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g ciclamat de sodiu, se adaugă 10 ml apă, 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 1 ml nitrit de sodiu-soluție (R). După încetarea degajării de gaze, soluția prezintă un miros caracteristic de ciclohexanol; se adaugă 1 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice” (IX.C.20), luînd în lucru pulberea de comprimate corespunzătoare la 0,4 g ciclamat de sodiu.

1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,02012 g $C_6H_{12}NNaO_3S$.

COMPRESSI NEOMYCINI SULFATIS**Comprimate de sulfat de neomicină**

Comprimatele de sulfat de neomicină conțin 500 mg sulfat de neomicină pe comprimat.

Comprimatele de sulfat de neomicină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressii” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% sulfat de neomicină ($C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, fără miros, cu gust slab amar.

Identificare

— 40 mg pulbere de comprimate se agită cu 5 ml apă, se adaugă 0,1 ml piridină (R) și 2 ml ninhidrină (R) 1 g/l în 1-butanol (R) și se încălzește în baia de apă, la 65 — 70 °C, timp de 10 min; apare o colorație violetă.

— 50 mg pulbere de comprimate se agită cu 5 ml apă timp de 5 min și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Dezagregare. Cel mult 1 h (IX.E.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 8,0%.

0,5 g pulbere de comprimate se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

**COMPRESSI OBDUCTI AMITRIPTYLINI
HYDROCHLORIDI****Drajeuri de clorhidrat de amitriptilină**

Drajeurile de clorhidrat de amitriptilină conțin 25 mg clorhidrat de amitriptilină pe drajeu.

Drajeurile de clorhidrat de amitriptilină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressii” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 92,5% și cel mult 107,5% clorhidrat de amitriptilină ($C_{20}H_{23}N \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Identificare

Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 100 mg clorhidrat de amitriptilină, se agită cu 10 ml cloroform (R) timp de 5 min, se filtrează și soluția se evaporă la sicitate.

— 50 mg din reziduul rămas de la evaporare se dizolvă în 3 ml apă, se adaugă 0,05 ml chinhidronă în metanol (R); nu trebuie să apară o colorație roșie, timp de 15 min (deosebire de clorhidrat de nortriptilină).

— 50 mg din reziduul rămas de la evaporare se dizolvă în 3 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Dozare. La pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 25 mg clorhidrat de amitriptilină, se adaugă 70 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se agită timp de 5 min și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Se filtrează, îndepărtând primii 20 ml soluție. 4 ml soluție filtrată se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 239 nm.

$$A_1^{1\% \text{ cm}} \text{ la } 239 \text{ nm} = 445.$$

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI OBDUCTI DIPYRIDAMOLI**Drajeuri de dipiridamol**

Drajeurile de dipiridamol conțin 25 mg sau 75 mg dipiridamol pe drajeu.

Drajeurile de dipiridamol trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressii” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% dipiridamol ($C_{24}H_{40}N_8O_4$) față de valorile declarate.

Identificare

— La pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 2 mg dipiridamol, se adaugă 5 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă. După adăugarea de 0,15 ml acid nitric (R) colorația devine roșu-violetă.

— Pe cromatograma de la „Compuși pirimido-pirimidinici”, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată de culoare galbenă, cu Rf de aproximativ 0,50.

Compuși pirimido-pirimidinici. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 0,2 g dipiridamol se agită cu 10 ml metanol (R), se încălzește la aproximativ 40 °C și se filtrează. Se procedează în continuare conform prevederilor de la „Dipiridamol-compuși pirimido-pirimidinici”.

Dozare. Pulberea de nucleee de drajeuri, corespunzătoare la 0,1 g dipiridamol, se agită cu 50 ml metanol (R), într-un flacon și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min, agitând din când în când. După răcire ames-

tecul se aduce cantitativ cu metanol (R) și se diluează cu același solvent la 250 ml, într-un balon cotate; se filtrează, îndepărtând primii 20 ml soluție filtrată. La 10 ml soluție filtrată se adaugă 10 ml acid clorhidric (R) 0,1 mol/l în metanol (R) și se completează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotate. Se determină absorbanta soluției la 405 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 10 ml acid clorhidric (R) 0,1 mol/l în metanol (R) și metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotate.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 405 \text{ nm} = 134,6.$$

Conservare. Ferit de lumină.

COMPRESSI OBDUCTI DOXEPINI HYDROCHLORIDI

Drajeuri de clorhidrat de doxepină

Drajeurile de clorhidrat de doxepină conțin 25 mg doxepină pe drajeu.

Drajeurile de clorhidrat de doxepină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi“ și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% doxepină ($C_{19}H_{21}NO$) sub formă de clorhidrat de doxepină ($C_{19}H_{21}NO \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Identificare

— Soluția obținută la „Dozare“ prezintă un maxim la 297 nm (IX.C.24.1).

Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 0,1 g clorhidrat de doxepină, se agită de trei ori cu câte 10 ml cloroform (R); filtratele cloroformice reunite se evaporă și se usucă la aproximativ 105 °C.

— La 5 mg reziduu se adaugă 0,10 – 0,15 ml acid nitric (R); apare o colorație roșie.

— 50 mg reziduu se dizolvă în 2 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint (R) 50 g/l; se formează un precipitat alb, cazeos.

Dozare. La pulberea de nuclee de drajeuri, corespunzătoare la 35 mg doxepină, se adaugă 30 ml acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R), se agită timp de 10 min, se diluează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate și se filtrează, îndepărtând primii 20 ml filtrat. 5 ml soluție filtrată se diluează cu acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta soluției la 297 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 297 \text{ nm} = 150 \text{ (pentru doxepină)}.$$

COMPRESSI OBDUCTI LANATOSIDI C

Drajeuri de lanatozidă C

Drajeurile de lanatozidă C conțin 0,25 mg lanatozidă C pe drajeu.

Drajeurile de lanatozidă C trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi“ și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% lanatozidă C ($C_{49}H_{76}O_{20}$) față de valoarea declarată.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine“, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata lanatozidei C (s.r.) din dreptul punctului b.

— Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 1 mg lanatozidă C, se agită cu 10 ml metanol (R) timp de 5 min; se filtrează și metanolul se evaporă pe baia de apă. Reziduu se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (R) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația devine albastră.

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (R).

Soluție de impregnare: formamidă (R)-acetonă (R) (10 : 90).

Developant: cloroform (R)-tetrahydrofuran (R)-formamidă (R) (50 : 50 : 6). Se amestecă cloroformul cu tetrahydrofuranul; după răcire se adaugă formamida și se agită până la dizolvare.

Soluții de aplicat:

Soluția a : pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 2,5 mg lanatozidă C, se agită cu 10 ml amestec format din 19 volume cloroform (R) și 1 volum alcool (R), într-un flacon cu dop rodat, timp de 10 min; se filtrează printr-un filtru cu porii fini, îndepărtând primele porțiuni de filtrat. 4,0 ml soluție filtrată se evaporă la siccitate în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer. Reziduu se dizolvă în 1,0 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția b : lanatozidă C (s.r.) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția c : deslanozidă (s.r.) 0,0050% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția d : lanatozidă C (s.r.) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția e : 0,5 ml soluție „a“ se diluează cu 5,5 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare și se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c*, *d* și *e*, se aplică soluțiile:

- a*: 10 μl soluție a (10 μg lanatozidă C);
- b*: 10 μl soluție b (10 μg lanatozidă C-s.r.);
- c*: 10 μl soluție c (0,5 μg deslanozidă-s.r.);
- d*: 10 μl soluție d (0,2 μg lanatozidă C-s.r.);
- e*: 10 μl soluție e (0,83 μg lanatozidă C).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min. După răcire se pulverizează uniform cu acid tricloroacetic și cloramină-soluție (R), se ține din nou la 115 °C timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lîngă pata principală corespunzătoare lanatozidei C, mai pot să apară următoarele pete:

- o pată cu R_f de aproximativ 0,10; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei deslanozidei din dreptul punctului *c*;
- o pată cu R_f de aproximativ 0,13 (lanatozidă C);
- o pată cu R_f de aproximativ 0,45 (lanatozidă B);
- o pată cu R_f de aproximativ 0,80, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității (lanatozidă A);
- cel mult încă o pată, a cărei mărime și a cărei intensitate a fluorescenței nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei lanatozidei C din dreptul punctului *d* sau cel mult încă două pete cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității;
- nu se iau în considerare eventuale pete cu R_f de aproximativ 0 sau 1 (excipienți).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *e*, pe lîngă pata principală, corespunzătoare lanatozidei C, mai poate să apară pata lanatozidei D sau a lanatozidei B; fluorescența acestei pete trebuie să fie foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă pata lanatozidei C din dreptul punctului *d* nu este vizibilă, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

Dozare. Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 2,5 mg lanatozidă C, se agită cu 50 ml alcool (R) într-un flacon cu dop rodat, timp de 20 min; se filtrează, îndepărtînd primele porțiuni de filtrat. La 5,0 ml soluție filtrată se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (R) proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rodat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluție-probă). După 30 min se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml lanatozidă C (s.r.) 0,005% m/V în alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

COMPRESSI OBDUCTI NORTRIPTYLINI HYDROCHLORIDI

Drajeuri de clorhidrat de nortriptilină

Drajeurile de clorhidrat de nortriptilină conțin 10 mg clorhidrat de nortriptilină pe drajeu.

Drajeurile de clorhidrat de nortriptilină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% clorhidrat de nortriptilină (C₁₉H₂₁N · HCl) față de valoarea declarată.

Identificare

Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 100 mg clorhidrat de nortriptilină, se agită cu 10 ml cloroform (R), se filtrează și soluția se evaporă pînă la un volum redus. Se adaugă eter (R) pînă la apariția unei turbureli și se lasă în repaus pînă la depunerea unui precipitat. Se filtrează și precipitatul se usucă la aer.

— 50 mg precipitat uscat se dizolvă în 3 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, se răcește și se adaugă 0,05 ml chinhidronă în metanol (R); soluția se colorează treptat în roșu (deosebire de clorhidrat de amitriptilină).

— 50 mg precipitat uscat se dizolvă în 3 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Dozare. La pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 10 mg clorhidrat de nortriptilină, se adaugă 70 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se agită timp de 5 min, se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotate și se filtrează, îndepărtînd primii 20 ml filtrat. 1 ml soluție filtrată se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 239 nm.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 239 nm = 454.

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI OBDUCTI NYSTATINI**Drajeuri de nistatină**

Drajeurile de nistatină conțin 500 000 U.I. nistatină pe drajeu.

Drajeurile de nistatină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% nistatină ($C_{47}H_{75}NO_{18}$) față de activitatea declarată.

Identificare. 0,1 g pulbere de drajeuri se suspendă în 5 ml apă și se adaugă 2 ml molibdofosfowolfram de sodiu-soluție (R) (soluția-probă). În paralel, se prepară o soluție-martor din 5 ml apă și 2 ml molibdofosfowolfram de sodiu-soluție (R). Ambele amestecuri se lasă în repaus timp de 1 h; colorația verde a soluției-probă trebuie să fie mai intensă decât colorația soluției-martor.

Absorbția luminii. Pulberea de nuclee de drajeuri, corespunzătoare la 0,1 g nistatină, se agită cu un amestec format din 50 ml metanol (R) și 5 ml acid acetic (R), se completează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează. 1 ml filtrat se diluează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). Se determină absorbbanțele soluției la 291 nm, la 305 nm și la 319 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din aceiași reactivi ca soluția-probă. Raportul absorbbanțelor, determinate la 291 nm și la 305 nm, trebuie să fie cuprins între 0,61 și 0,73, iar raportul absorbbanțelor, determinate la 319 nm și la 305 nm, trebuie să fie cuprins între 0,83 și 0,96 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g pulbere de drajeuri se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

COMPRESSI OBDUCTI PENTOXIFYLLINI**Drajeuri de pentoxifilină**

Drajeurile de pentoxifilină conțin 100 mg pentoxifilină pe drajeu.

Drajeurile de pentoxifilină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% pentoxifilină ($C_{13}H_{18}N_4O_5$) față de valoarea declarată.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în cloroform (R) obținută după filtrare prezintă un maxim la 274 nm (IX.C.24.1).

— La pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 35 mg pentoxifilină, se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen- soluție diluată (R), 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat care la adăugare de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Devolpant: cloroform (R)-alcool (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 0,1 g pentoxifilină, se agită cu 10 ml metanol (R) și se filtrează;

Soluția b : pentoxifilină (s.r.) 1,0% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile :

a : 10 μl soluție a (100 μg pentoxifilină) ;

b : 10 μl soluție b (100 μg pentoxifilină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează fie în lumina ultravioletă la 254 nm, fie la lumina zilei, după menținerea în vapori de iod (R).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, în afara petei corespunzătoare pentoxifilinei cu R_f de aproximativ 0,70, nu trebuie să apară alte pete.

Dozare. Pulberea de nuclee de drajeuri, corespunzătoare la 0,1 g pentoxifilină, se agită cu 50 ml cloroform (R) timp de 5 min și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Se filtrează, îndepărtînd primii 20 ml filtrat. 1 ml filtrat se diluează cu cloroform (R) la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbbanța soluției la 274 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 274 \text{ nm} = 365.$$

COMPRESSI OBDUCTI PROPANTHELINI BROMIDI**Drajeuri de bromură de propantelină**

Drajeurile de bromură de propantelină conțin 15 mg bromură de propantelină pe drajeu.

Drajeurile de bromură de propantelină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% bromură de propantelină ($C_{22}H_{30}BrNO_3$) față de valoarea declarată.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în metanol (R), obținută după filtrare, prezintă două maxime: la 246 nm și la 282 nm (IX.C.24.1).

— 0,4 g pulbere de drajeuri se agită cu 10 ml apă și se filtrează. La filtrat se adaugă 2 ml acid nitric 100 g/l (R), 0,2 ml nitrat de argint 20 g/l (R) și se agită energic; apare un precipitat alb-gălbui, cazeos.

— 1,0 g pulbere de drajeuri se agită cu 10 ml apă și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se fierbe timp de 2 — 3 min. După răcire se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează. Precipitatul obținut (acid xantenoic) se spală cu apă și se usucă la 105 °C. La 10 mg precipitat uscat se adaugă 5 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galben-verzuie, cu fluorescență galbenă.

Dozare. Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 15 mg bromură de propantelină, se agită energic cu 50 ml metanol (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. Se filtrează, aruncând primii 20 ml filtrat. 15 ml soluție filtrată se diluează cu metanol (R) la 25 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 282 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 282 \text{ nm} = 61,6.$$

COMPRESSI OBDUCTI PYRITINOLI DIHYDROCHLORIDI

Drajeuri de diclorhidrat de piritinol

Drajeurile de diclorhidrat de piritinol conțin 100 mg diclorhidrat de piritinol pe drajeu.

Drajeurile de diclorhidrat de piritinol trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 92,5% și cel mult 107,5% diclorhidrat de piritinol cu o moleculă de apă ($C_{16}H_{20}N_2O_4S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$) față de valoarea declarată.

Identificare

Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 0,5 g diclorhidrat de piritinol, se agită cu 10 ml apă și se filtrează.

— La 2 ml soluție filtrată se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșie.

— 2 ml soluție filtrată se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Dozare. Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 0,1 g diclorhidrat de piritinol, se agită cu 50 ml acid clorhidric 0,1 mol/l timp de 5 min și se

diluează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. Se filtrează îndepărtând primii 20 ml filtrat. 1 ml soluție filtrată se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 297 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 297 \text{ nm} = 389.$$

COMPRESSI OBDUCTI TINIDAZOLI

Comprimate filmate de tinidazol

Comprimatele filmate de tinidazol conțin 500 mg tinidazol pe comprimat. *Comprimatele filmate de tinidazol trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:*

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% tinidazol ($C_8H_{13}N_2O_4S$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate filmate albe sau aproape albe.

Identificare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 10 mg tinidazol, se adaugă 10 mg zinc pulbere (R), 1 ml apă și 0,25 ml acid clorhidric (R). Se încălzește în baia de apă timp de 5 min, se răcește, se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R), 0,1 g acid sulfamic (R) și se agită. Se adaugă 0,5 ml amestec format din 0,5 ml 2-naftol-soluție (R) și 2 ml hidroxid de sodiu (R) 200 g/l; apare o colorație roșu-brună.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g pulbere de comprimate se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,5 g tinidazol, se agită cu 80 ml metanol (R), într-un balon cotate de 250 ml, timp de 30 min. Se completează cu același solvent la 250 ml și se filtrează îndepărtând primii 20 ml filtrat. 5 ml filtrat se diluează cu metanol (R) la 250 ml, într-un balon cotate. 25 ml din această soluție se diluează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 310 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 310 \text{ nm} = 354.$$

COMPRESSI OBDUCTI VINCAMINI

Drajeuri de vincamină

Drajeurile de vincamină conțin 10 mg vincamină pe drajeu.

Drajeurile de vincamină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% vincamină ($C_{21}H_{26}N_2O_3$) față de valoarea declarată.

Identificare

Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 10 mg vincamină, se agită cu 20 ml acid clorhidric 0,1 mol/l timp de 10 min și se filtrează.

— 10 ml filtrat se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat. Spectrul în ultraviolet al acestei soluții prezintă două maxime: la 220 nm și la 269 nm și un minim la 243 nm (IX.C.24.1).

— La 5 ml filtrat se adaugă 2 ml tetraiodobismutat (III) de potasiu-soluție (R); se formează un precipitat cărămiziu.

Dozare. Pulberea de drajeuri, corespunzătoare la 10 mg vincamină, se aduce într-un balon cotat de 100 ml. Se adaugă 50 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se agită timp de 10 min și se completează cu același solvent la 100 ml. Se filtrează, îndepărtând primele porțiuni de filtrat. 10,0 ml soluție filtrată se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 50 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). Se determină absorbanta soluției la 269 nm.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon de vincamină (s.r.) 0,002% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l.

COMPRESSI PARACETAMOLI**Comprimate de paracetamol**

Comprimatele de paracetamol conțin 500 mg paracetamol pe comprimata.

Comprimatele de paracetamol trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% paracetamol ($C_8H_9NO_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe sau alb-cenușii, fără miros, cu gust amarui.

Identificare

Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,5 g paracetamol, se agită energic cu 20 ml acetonă anhidră (R), se filtrează și se evaporă la sicitate pe baia de apă.

— Reziiduu uscat la 105 °C se topește la aproximativ 169 °C.

— 0,1 g reziduu se dizolvă, prin agitare, în 10 ml apă și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastru-violetă.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g paracetamol, se agită cu 50 ml acid sulfuric 0,05 mol/l timp de 30 min și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Se filtrează, îndepărtând primii 20 ml din filtrat. 1 ml soluție filtrată se diluează cu acid sulfuric 0,05 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 243 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 243 nm = 645.

Conservare. Ferit de lumină.

COMPRESSI PHENOBARBITALI**Comprimate de fenobarbital**

Comprimatele de fenobarbital conțin 15 mg sau 100 mg fenobarbital pe comprimata.

Comprimatele de fenobarbital trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 92,5% și cel mult 107,5% respectiv cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% fenobarbital ($C_{12}H_{12}N_2O_3$) față de valorile declarate.

Descriere. Comprimate albe, fără miros, cu gust amarui.

Identificare

Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,6 g fenobarbital, se agită cu 25 ml eter (R), se filtrează și eterul se îndepărtează.

— Reziiduu obținut, uscat la 105 °C, se topește la 173 — 178 °C.

— 20 mg reziduu se dizolvă în 5 ml metanol (R), se adaugă 0,25 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (R) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); apare o colorație violetă.

— 50 mg reziduu se dizolvă în 4 ml acid sulfuric (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min; soluția trebuie să rămână incoloră. După răcire peste soluție se suprapune 1 ml formaldehidă (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 2 min; la zona de contact a celor două lichide apare un inel roșu-vișiniu (deosebire de amobarbital și barbital).

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g fenobarbital, se agită cu 20 ml dimetilformamidă (R), în prealabil neutralizată la albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02322 g $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI PHENOXYMETHYLPENICILLINI**Comprimate de fenoximetilpenicilină**

Sinonim: comprimate de penicilină V

Comprimatele de fenoximetilpenicilină conțin 125 mg fenoximetilpenicilină pe comprimata.

Comprimatele de fenoximetilpenicilină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% fenoximetilpenicilină ($C_{16}H_{18}N_2O_5S$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe sau alb-gălbui, cu miros slab caracteristic și gust amar.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg fenoximetilpenicilină, se agită cu 3 ml apă, se adaugă 0,1 g clorhidrat de hidroxilamină (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l. După 5 min se adaugă 1,1 ml acid clorhidric 1 mol/l și 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

— La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 5 mg fenoximetilpenicilină, se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și 0,2 ml formaldehidă (R); apare o colorație roșu-brună.

Dozare. *Peniciline totale.* La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,125 g fenoximetilpenicilină, se adaugă 2 ml metanol (R), se agită timp de 10 min, se completează cu tampon fosfat pH 6,0 (R) la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează (soluția-probă). La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2,4 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de penicilinele totale din 2 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată din 0,125 g fenoximetilpenicilină (e.n.) prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{18}N_2O_5S$) a probei se calculează ținând seama de concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{18}N_2O_5S$) a etalonului național.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

COMPRESSI PHENYTOINI**Comprimate de fenitoină**

Comprimatele de fenitoină conțin 100 mg fenitoină pe comprimat.

Comprimatele de fenitoină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% fenitoină ($C_{15}H_{12}N_2O_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, fără miros, cu gust slab amar.

Identificare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg fenitoină, se fierbe cu 2 ml amoniac 100 g/l (R), apoi se adaugă, treptat, un amestec format din 1,5 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R) și 0,5 ml amoniac 100 g/l (R); se formează un precipitat roz-violet.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,3 g fenitoină, se încălzește cu 50 ml alcool (R) în prealabil neutralizat în prezență de 1 ml timolftaleină-soluție (I). După răcire se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație albastră. Se adaugă 1 ml piridină anhidră (R), 15,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 0,5 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează în continuare cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz, care persistă timp de 1 min. Se mai adaugă 5,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l; dacă dispăre colorația roz, se continuă titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02523 g $C_{15}H_{12}N_2O_2$.

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI PYRIDOXINI HYDROCHLORIDI**Comprimate de clorhidrat de piridoxină**

Comprimatele de clorhidrat de piridoxină conțin 250 mg clorhidrat de piridoxină pe comprimat.

Comprimatele de clorhidrat de piridoxină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% clorhidrat de piridoxină ($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, fără miros, cu gust acru și slab amar.

Identificare

Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g clorhidrat de piridoxină, se agită cu 5 ml apă timp de 5 min și se filtrează.

0,1 ml filtrat se diluează cu 10 ml apă.

— La 1 ml filtrat diluat se adaugă 1 ml 2,6-diclorochinonclorimidă (R) 0,4 g/l în alcool (R) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); apare o colorație albastră.

— La 1 ml filtrat diluat se adaugă 1 ml acid boric (R) soluție saturată, 1 ml 2,6-diclorochinonclorimidă (R) 0,4 g/l în alcool (R) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); poate să apară o colorație roșu-brună, dar nu o colorație albastră.

— 1 ml filtrat se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg clorhidrat de piridoxină, se adaugă 50 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min, agitând din când în când. După răcire se completează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează. 2 ml filtrat se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta soluției la 290 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 290 nm = 430.

COMPRESSI SACCHARINI

Comprimate de zaharină

Comprimatele de zaharină conțin 19 mg zaharină și 90 mg hidrogenocarbonat de sodiu pe comprimat.

Comprimatele de zaharină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% zaharină ($C_7H_5NO_3S$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, cu gust foarte dulce, solubile în apă cu efervescentă.

Identificare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,3 g zaharină, se agită cu 10 ml apă și se încălzește; se produce efervescentă. Amestecul se filtrează și filtratul se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R) până la apariția unui precipitat. Precipitatul obținut se separă și se spală. După uscare se amestecă cu 50 mg rezorcinol (R) și 1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește cu precauție; apare o colorație galben-roșiatică care prin încălzire prelungită, devine verde-închis. Amestecul se răcește, se diluează cu 10 ml apă și se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o fluorescență verde.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g zaharină, se agită într-o pilnie de separare cu 10 ml apă, se adaugă acid clorhidric 100 g/l (R), picătură cu picătură, până la neutralizare la fenolftaleină-soluție (I), apoi 1—2 ml în exces și se extrage de trei ori cu câte 30 ml amestec format din 9 volume cloroform (R) și 1 volum alcool (R). Extractele reunite se evaporă pe baia de apă, reziduul se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 50 ml apă, se adaugă fenolftaleină-soluție (I) și se titrează imediat cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01832 g $C_7H_5NO_3S$.

COMPRESSI SULFAMETOXYDIAZINI

Comprimate de sulfametoxidiazină

Comprimatele de sulfametoxidiazină conțin 500 mg sulfametoxidiazină pe comprimat.

Comprimatele de sulfametoxidiazină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% sulfametoxidiazină ($C_{11}H_{12}N_4O_5S$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe sau alb-gălbui, fără miros, cu gust slab amar.

Identificare

— La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g sulfametoxydiazină, se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește la aproximativ 50 °C, se răcește la aproximativ 10 °C, se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 5 ml 2-naftol-soluție (R); se formează un precipitat roșu-portocaliu intens.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,5 g sulfametoxidiazină, se agită cu 5 ml apă și 5 ml amoniac 100 g/l (R) și se filtrează. Soluția filtrată se acidulează cu acid acetic 300 g/l (R); se formează un precipitat care, după spălare cu apă, separare și uscare la 105 °C, se topește la 205—210 °C.

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,25 g sulfametoxidiazină, se adaugă 20 ml acid clorhidric 1 mol/l și se încălzește la aproximativ 40 °C. După răcire se diluează cu 20 ml apă, se adaugă 1 g bromură de potasiu (R), 0,1 ml galben de metanil-soluție (I) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l până la colorație slab gălbuie.

1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02803 g $C_{11}H_{12}N_4O_5S$.

COMPRESSI TAMOXIFENI CITRATIS

Comprimate de citrat de tamoxifen

Comprimatele de citrat de tamoxifen conțin 10 mg tamoxifen pe comprimat.

Comprimatele de citrat de tamoxifen trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% tamoxifen ($C_{26}H_{26}NO$) sub formă de citrat de tamoxifen ($C_{32}H_{37}NO_8$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe.

Identificare

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g citrat de tamoxifen, se agită cu 50 ml metanol (R) timp de 10 min, într-un balon cotat de 100 ml, se completează cu metanol (R) la 100 ml și se filtrează. 1 ml filtrat se diluează cu metanol (R) la 50 ml, într-un balon cotat. Spectrul în ultraviolet al soluției prezintă trei maxime: la 210 nm, la 236 nm și la 275 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic”, pata principală din dreptul punctului a trebuie să fie asemănătoare cu pata corespunzătoare citratului de tamoxifen (s.r.) din dreptul punctului b.

— Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 10 mg citrat de tamoxifen, se agită cu 4 ml piridină (R) și cu 2 ml anhidridă acetică (R); apare imediat o colorație galbenă care prin încălzire pe baia de apă timp de 2 min devine roz, apoi roșie.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-amoniac concentrat (R) (100 : 15).

Soluții de aplicat:

Soluția a: pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg citrat de tamoxifen, se agită cu 5 ml metanol (R) timp de 10 min și se filtrează;

Soluția b: citrat de tamoxifen (s.r.) 1,0% m/V în metanol (R);

Soluția c: 1 ml soluție b se diluează cu metanol (R) la 100 ml.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (200 μg citrat de tamoxifen);

b: 20 μl soluție b (200 μg citrat de tamoxifen — s.r.);

c: 20 μl soluție c (2 μg citrat de tamoxifen — s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare citratului de tamoxifen, mai apare o altă pată, mărimea și intensitatea acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului c.

Dozare. La pulberea de comprimate, corespunzătoare la 0,1 g citrat de tamoxifen, se adaugă 30 ml metanol (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min, agitînd din cînd în cînd. După răcire se aduce cantitativ într-un balon cotate de 50 ml, se diluează cu metanol (R) la 50 ml și se filtrează, îndepărtînd primii 20 ml din filtrat. 2 ml filtrat se diluează cu metanol (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta soluției la 275 nm.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 275 nm = 225 (pentru citrat de tamoxifen).

Conservare. *Separandum.*

COMPRESSI THIAMINI HYDROCHLORIDI

Comprimate de clorhidrat de tiamină

Comprimatele de clorhidrat de tiamină conțin 10 mg clorhidrat de tiamină pe comprimat.

Comprimatele de clorhidrat de tiamină trebuie să corespundă prevederilor de la „Compressi“ și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 92,5% și cel mult 107,5% clorhidrat de tiamină ($C_{12}H_{17}ClN_4O_3 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Comprimate albe, cu miros caracteristic, cu gust slab amar.

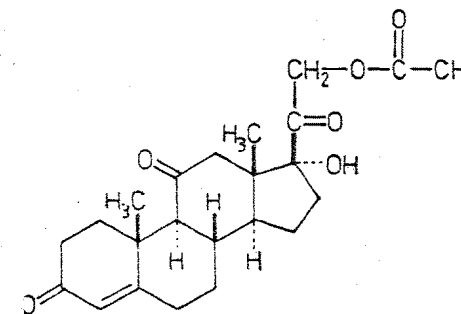
Identificare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 50 mg clorhidrat de tiamină, se agită cu 10 ml apă și se filtrează. La filtrat se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 5 ml 1-butanol (R) sau 5 ml 1-pentanol (R), 0,5 ml hexacianoferrat (III) de potasiu 50 g/l (R) și se agită energic; în stratul alcoolic apare în 5 — 10 min o fluorescență albastră, care dispare prin acidulare și reapare prin alcalinizare.

Dozare. Pulberea de comprimate, corespunzătoare la 10 mg clorhidrat de tiamină, se agită cu 80 ml acid clorhidric 0,01 mol/l timp de 5 min, se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate și se filtrează. 5 ml filtrat se diluează cu acid clorhidric 0,01 mol/l la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta soluției la 246 nm.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 246 nm = 425.

CORTISONI ACETAS

Acetat de cortizonă



$C_{23}H_{30}O_6$

M_r 402,5

Acetatul de cortizonă este 21-acetoxi-17-hidroxi-4-pregnen-3,11,20-trionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{23}H_{30}O_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust amar și persistent (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform, solubil în dioxan, puțin solubil în acetonă, foarte puțin solubil în alcool, alcool absolut, metanol și eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acetat de cortizonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 2 mg acetat de cortizonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R). În timp apare o colorație galbenă care devine galben-portocalie. La adăugarea de 10 ml apă colorația dispăre și se formează un precipitat floconos.

— 10 mg acetat de cortizonă se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație roșu-portocalie.

— 50 mg acetat de cortizonă se dizolvă în 2 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește în baia de apă timp de 1 min; după răcire se adaugă 2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se încălzește din nou în baia de apă; se percepe un miros caracteristic de acetat de etil.

Punct de topire: 237 — 240 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +210^\circ$ până la $+220^\circ$ (1% m/V în dioxan R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități inrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: acetat de cortizonă 1,0% m/V în dioxan (R);

Soluția b: acetat de cortizonă 0,030% m/V în dioxan (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (50 μg acetat de cortizonă);

b: 5 μl soluție b (1,5 μg acetat de cortizonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare acetatului de cortizonă, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g acetat de cortizonă se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acetat de cortizonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg acetat de cortizonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate.

1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 240 nm = 390.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Corticosteroid, folosit în tratamentul insuficienței corticosuprenale și ca antiinflamator și antialergic.

CRATAEGI FOLIUM CUM FLORE**Frunză și floare de păducel**

Inflorescența și frunzele de la baza acesteia, ale arbuștilor *Crataegus monogyna* Jacq. emend. Lindman și/sau *Crataegus laevigata* (Poir.) DC. (*Crataegus oxyacantha* L.) (Rosaceae), recoltate înainte de completa dezvoltare a florilor și uscate. Conțin cel puțin 0,6% flavonoide exprimate în hiperozidă.

Descriere. *Caractere macroscopice.* *Crataegus monogyna.* Frunze variabile, lat ovate, rombice ovate sau rombice obovate, la bază cuneate sau trunchiate, lungi până la 7 cm, penat lobate sau inegal sectate, cu 3 — 9 lobi care pătrund cel puțin până la jumătatea lamei și au marginea întreagă, numai spre vîrf neregulat serată. Fața superioară, verde, este glabră sau prezintă cel mult peri răzleți pe nervuri; fața inferioară, verde-cenușiu mai deschis, este păroasă sau glabră și prezintă o rețea de nervuri proeminente.

Flori dispuse în corimbe multiflore, cu cinci sepale triunghiulare, glabre sau păroase pe partea internă, cu cinci petale libere, rotunde, lungi de 5—6 mm, de culoare alb-gălbuie până la galben-brun deschis; stamine numeroase, în jur de 20, cu anterele negre; gineceu format dintr-un ovar unicarpelat, concrescut cu pereții receptaculului, cu un singur stil cu baza păroasă.

Crataegus laevigata. Frunze rotunde, romboidale, obovate până la ovate, la bază lat cuneate, lungi de 2,5 — 4 cm, late de 2 — 3,5 cm, scurt și obtuz lobate, cu 3 — 5 lobi care pătrund numai până la jumătatea lamei și cu marginea neregulat serată. Fața superioară, verde, este glabră sau prezintă cel mult peri pe nervuri; fața inferioară, verde-cenușiu mai deschis, este glabră sau cu peri cel mult pe nervuri și prezintă o rețea de nervuri proeminente.

Flori dispuse în corimbe multiflore, cu cinci sepale lat triunghiulare, glabre sau păroase pe partea internă, cu cinci petale libere, rotunde sau lat alungite, lungi de 5—8 mm, de culoare alb-gălbuie până la galben-brun deschis; stamine numeroase, de obicei 20, cu anterele roșii; gineceu

format dintr-un ovar cu două sau trei carpele, concrescute cu pereții receptaculului și cu un număr egal de stile glabre.

Frunza și floarea de păducel au miros plăcut, caracteristic și gust amărui, puțin astringent (IX.D.1).

Caractere microscopice. Epiderma superioară a frunzelor prezintă celule poligonale, mai rar rotunjite și o cuticulă striată. Stomatele cel mai adesea lipsesc. Epiderma inferioară prezintă celule sinuoase sau poligonale și stomate mari și numeroase, de tip anomocitic, înconjurate de 4 — 7 celule; cuticula nu este striată decât pe alocuri. Perii tectori, cel mai adesea rari, sînt unicelulari, mai mult sau mai puțin recurbați, cu pereții în general groși și cu lumen larg. Mezofilul are o structură bifacială și cuprinde cel mai adesea două straturi de celule palisadice foarte înguste. Celulele mezofilului conțin druze de oxalat de calciu, mai rar cristale izolate. De-a lungul nervurilor se află fire de celule cristalifere care conțin cristale izolate, mai rar druze de oxalat de calciu.

Epiderma petalelor, de pe ambele fețe este formată din celule poligonale, rotunjite, cu pereții groși, puternic papiloase, cu o cuticulă striată și sinuoasă. Mezofilul conține, mai ales la baza petalelor și lângă fasciculele libero-lemnoase, mici druze, mai rar cristale de oxalat de calciu (IX.D.2; IX.D.3).

Prunus spinosa L. Nu se admite înlocuirea cu frunze eliptice pînă la alungit obovate, cu marginea crenat serată și flori care au ovarul unicarpelat liber, neconcrescut cu pereții receptaculului, cu peri unicelulari de-a lungul nervurilor petalelor și care nu conțin druze sau cristale izolate de oxalat de calciu.

Părți din aceeași plantă. Frunze brunificate, cel mult 2,0%; buchete de frunze fără flori, lipsă; flori brunificate, cel mult 5,0%; resturi de ramuri mai lungi de 1 cm, cel mult 2,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g frunză și floare de păducel se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 9,0%.

1 g frunză și floare de păducel se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. La 0,6 g pulbere de frunză și floare de păducel (VI) se adaugă 1 ml metenamină (R) 5 g/l, 20 ml acetonă (R) și 2 ml acid clorhidric 250 g/l (R), într-un balon cu dop rodat și se încălzește la fierbere, la reflux timp de 30 min. Se filtrează imediat prin vată într-un balon cotat de 100 ml. Peste pulberea de plantă împreună cu vata folosită la filtrare, aduse în balonul cu dop rodat, se adaugă 20 ml acetonă (R) și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 10 min. Soluția extractivă se filtrează imediat prin vată în balonul cotat. Se repetă extracția și filtrarea încă odată, în aceleași condiții. Se completează cu acetonă (R) la 100 ml. La 20,0 ml din această soluție se adaugă 20 ml apă și 15 ml acetat de etil (R) într-o pîlnie de separare și se agită. După separare, stratul superior

de acetat de etil se aduce într-o altă pîlnie de separare, iar stratul inferior de acetonă cu apă, adus din nou în prima pîlnie de separare, se agită încă de trei ori cu cîte 10 ml acetat de etil (R). După fiecare separare, stratul superior de acetat de etil se aduce în cealaltă pîlnie de separare. Straturile de acetat de etil reunite se spală de două ori cu cîte 50 ml apă, se aduc într-un balon cotat și se completează cu acetat de etil (R) la 50 ml (soluția extractivă). La 10,0 ml soluție extractivă se adaugă 1 ml clorură de aluminiu (R) 20 g/l în acid acetic (R) 5% V/V în metanol (R) și se completează cu acid acetic (R) 5% V/V în metanol (R) la 25 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). După 30 min se determină absorbanta soluției la 425 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții cu soluția-probă, din 10,0 ml soluție extractivă și acid acetic (R) 5% V/V în metanol (R) la 25 ml, într-un balon cotat.

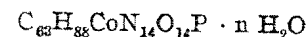
$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 425 nm = 500 (pentru hiperoxidă).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Aefiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ; bradicardizant.

CYANOCOBALAMINUM

Cianocobalamină



M_r 1355

Cianocobalamina este ciano-(dimetil-5,6-benzimidazolil)- α -cobamidă. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 102,0% $\text{C}_{63}\text{H}_{88}\text{CoN}_{14}\text{O}_{14}\text{P}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale sau pulbere cristalină roșu-închis, fără miros și fără gust (IX.B).

Cianocobalamina anhidră este foarte higroscopică (poate absorbi pînă la 12% apă).

Solubilitate. Puțin solubilă în apă, greu solubilă în alcool, practic insolubilă în acetonă și clorofom (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în ultraviolet și vizibil al soluției 0,003% m/V prezintă trei maxime: la 278 nm, la 361 nm și la 550 nm (IX.C.24.1).

— 0,5 mg cianocobalamină se amestecă cu 20 mg hidrogenosulfat de potasiu (R) și se încălzește într-o capsulă pînă se obține o masă topită, limpede. După răcire masa se umețează cu 0,05 ml apă și 0,15 ml dintr-o soluție obținută prin dizolvarea a 1 g tiocianat de potasiu (R) în 0,5 g acetonă (R); apare o colorație albastru-verzui.

Aspectul soluției. Soluția de la „Dozare“ trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Hidroxicobalamină. Raportul absorbanțelor soluției de la „Dozare“, determinate la 361 nm și la 351 nm, trebuie să fie cuprins între 1,54 și 1,78 (IX.C.24.1).

Substanțe străine. Raportul absorbanțelor soluției de la „Dozare“, determinate la 361 nm și la 278 nm, trebuie să fie cuprins între 1,70 și 1,88, iar raportul absorbanțelor aceleiași soluții, determinate la 361 nm și la 550 nm trebuie să fie cuprins între 3,15 și 3,45 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 12,0%.

0,2 g cianocobalamină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,1 g cianocobalamină se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 3 ml soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanța la 361 nm.

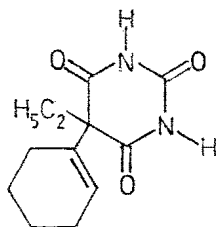
$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 361 \text{ nm} = 207.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Tratamentul carenței de vitamină B₁₂.

CYCLOBARBITALUM

Ciclobarbital



C₁₂H₁₆N₂O₃

M_r 236,3

Ciclobarbitalul este 5-etil-5-(1-ciclohexil)-2,4,6-(1H,3H,5H)-pirimidin-trionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% C₁₂H₁₆N₂O₃ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 5 ml alcool, 15 ml eter, 20 ml cloroform, 800 ml apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și de carbonați alcalini.

Soluția A. 0,5 g ciclobarbital se agită cu 25 ml apă timp de 2 min, se încălzește la fierbere timp de 1 min, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 25 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu ciclobarbital (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 20 mg ciclobarbital se dizolvă în 5 ml alcool (R), se adaugă 0,25 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (R) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); apare o colorație violetă.

— La 50 mg ciclobarbital se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește în baia de apă; soluția se colorează în galben, apoi în brun (deosebire de fenobarbital și barbital).

— 50 mg ciclobarbital se amestecă cu 50 mg rezorcinol (R), se adaugă 0,5 ml acid clorhidric (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min; apare o colorație roșie.

Punct de topire: 173 — 175 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 0,80 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Prođuși de oxidare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: benzen-(R)-alcool (R)-acid acetic (R) (80 : 10 : 10).

Soluție de aplicat: ciclobarbital 5,0% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (500 μg ciclobarbital).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînăcînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se ține în vapori de iod (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare ciclobarbitalului, de culoare brună, nu trebuie să apară alte pete.

Substanțe organice neutre și bazice. Cel mult 0,2%.

1 g ciclobarbital se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și 5 ml apă, într-o pîlnie de separare; soluția obținută trebuie să fie limpede și incoloră. Se adaugă 25 ml eter (R) și se agită timp de 1 min. Stratul

eteric separat se spală de trei ori cu câte 5 ml apă și se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită; se îndepărtează eterul, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 30 min.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g ciclobarbital se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g ciclobarbital se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g ciclobarbital se dizolvă în 30 ml dimetilformamidă (R) în prealabil neutralizată la albastru de timol în dimetilformamidă (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02363 g $C_{24}H_{30}CaN_4O_6$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Hipnotic; sedativ.

CYCLOBARBITALUM CALCICUM

Ciclobarbital calcic

$C_{24}H_{30}CaN_4O_6$ M_r 510,6

Ciclobarbitatul calcic este sarea de calciu a 5-etil-5-(1-ciclohexenil)-2,4,6-(1H,3H,5H)-pirimidintrionei. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 102,0% $C_{24}H_{30}CaN_4O_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în apă, foarte greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— La 20 mg ciclobarbital calcic se adaugă 1 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (R) și se încălzește la fierbere. După răcire se adaugă 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

— La 0,5 g ciclobarbital calcic se adaugă 25 ml apă și 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se răcește și se agită cu 25 ml eter (R). La 10 ml din stratul apos separat se adaugă 1 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, solubil în acizi minerali, insolubil în acid acetic (R). Stratul eteric separat se spală cu 10 ml apă și se evaporă. Reziduul obținut, uscat la 105 °C, se topește la 170 — 175 °C.

— La o porțiune din reziduul obținut anterior se adaugă 50 mg rezorcinol (R) și 0,5 ml acid clorhidric (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min; apare o colorație roșie.

— La 0,1 g ciclobarbital calcic se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește în baia de apă; soluția se colorează în galben, apoi în brun (deosebire de fenobarbital și barbital).

Aspectul soluției. 0,10 g ciclobarbital calcic se dizolvă, prin încălzire la fierbere, în 25 ml apă; soluția trebuie să fie incoloră, limpede sau cel mult opalescentă (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,03%.

La 0,5 g ciclobarbital calcic se adaugă 50 ml apă și 2 ml acid nitric 100 g/l (R), se încălzește la fierbere timp de 1 min, se răcește, se filtrează și se completează cu apă la 50 ml. 10 ml soluție se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

La 1,5 g ciclobarbital calcic se adaugă 18 ml apă și 3 ml acid acetic 300 g/l (R), se încălzește la fierbere timp de 1 min, se răcește și se filtrează. 7 ml soluție filtrată completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Ciclobarbital. Cel mult 3,0%.

1 g ciclobarbital calcic se agită cu 50 ml cloroform (R), timp de 10 min, se lasă în repaus timp de 1 — 2 min și se filtrează într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. Operația se repetă de două ori cu câte 10 ml cloroform (R). Filtratele cloroformice reunite se evaporă, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 30 min.

Prođuși de oxidare. 1,0 g ciclobarbital calcic se agită cu 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 2,5 ml apă; suspensia obținută nu trebuie să se coloreze timp de 2 min.

Substanțe organice neutre și bazice. Cel mult 0,3%.

1 g ciclobarbital calcic se agită cu 8 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și 12 ml apă. Se adaugă 25 ml eter (R) și se agită timp de 1 min. Stratul eteric se spală de trei ori cu câte 25 ml apă și se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R) într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită; eterul se îndepărtează, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 30 min.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g ciclobarbital calcic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,25 g ciclobarbital calcic se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 5 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și 40 ml apă, într-un flacon cu dop rotat. După răcire se adaugă 15 ml cloroform (R), 1 g bromură de potasiu (R) și se agită timp de 1 min. Se adaugă imediat 30 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l și se lasă în repaus pe gheață timp de 15 min, agitînd din cînd în cînd. Se adaugă 10 ml iodură de potasiu-soluție (R), se agită, se lasă din nou în repaus pe gheață timp de 10 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,01277 g $C_{24}H_{30}CaN_4O_6$.

— La soluția obținută după determinarea anterioară se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

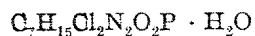
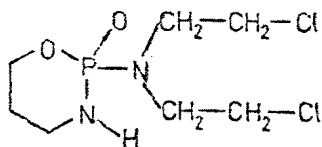
1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,02553 g $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Aceiune farmaceutică și întrebuințări. Hipnotic; sedativ.

CYCLOPHOSPHAMIDUM

Ciclofosfamidă



M_r 279,1

Ciclofosfamidă este 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazofosforin-2-oxid cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P_2$ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool și cloroform, solubilă în apă, greu solubilă în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu ciclofosfamidă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic“, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata ciclofosfamidei (s.r.) din dreptul punctului b.

— 0,1 g ciclofosfamidă se dizolvă în 10 ml apă și se adaugă 5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); nu trebuie să se formeze un precipitat. Soluția se încălzește la fierbere; se formează un precipitat alb, solubil în amoniac 100 g/l (R).

— 0,1 g ciclofosfamidă se dizolvă în 2,5 ml apă, se adaugă 2 ml acid sulfuric (R) și se încălzește la fierbere; soluția se colorează în brun-închis. După răcire se adaugă, cu precauție, 2,5 ml hidroxid de sodiu (R) 200 g/l și se încălzește din nou. Se degajează vapori care albăstresc hirtia de turnesol roșie (I).

— La 0,1 g ciclofosfamidă se adaugă 9 ml acid nitric (R), 1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește pînă la îndepărtarea oxizilor de nitrogen și

decolorarea soluției. Se răcește la aproximativ 20 °C și se adaugă 10 ml apă. Se încălzește la aproximativ 60 °C și se adaugă 10 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R); apare o colorație galben-intens și în timp se formează un precipitat galben.

Punct de topire: 47 — 51 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,2 g ciclofosfamidă se dizolvă în 10 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,0 — 6,0 (2% m/V) (IX.C.22).

Cloruri 0,1%.

La 1 ml soluție 2% m/V completată cu apă la 10 ml se adaugă 0,4 ml acid nitric 250 g/l (R), 0,25 ml nitrat de argint 20 g/l (R), se agită și se lasă în repaus la întuneric timp de 5 min. Se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml și prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. La 2,5 ml soluție 2% m/V se adaugă 7,5 ml apă. În această soluție se dizolvă 0,5 g clorură de amoniu (R), apoi se adaugă 0,05 ml amoniac 100 g/l (R), 0,25 ml sulfură de sodiu-soluție (R) și se agită. În paralel, se prepară o soluție-martor din 10 ml apă care se prelucrează cu aceiași reactivi și în aceleași condiții cu soluția-probă. După 1 min colorația și turbureala soluției-probă nu trebuie să fie mai intensă decât colorația și turbureala soluției-martor.

Sulfazi. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție 2% m/V completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: benzen (R)-cloroform (R)-metanol (R) (50; 25; 25).

Soluții de aplicat:

Soluția a: ciclofosfamidă 2,50% m/V în cloroform (R);

Soluția b: ciclofosfamidă (s.r.) 2,50% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (250 μg ciclofosfamidă);

b: 10 μl soluție b (250 μg ciclofosfamidă-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu ninhidrină-soluție (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, în afara petei corespunzătoare ciclofosfamidei, de culoare brun-violetă, nu trebuie să apară alte pete.

Apă: 5,0 — 7,0%.

0,25 g ciclofosfamidă se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține ciclofosfamidă 20 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține ciclofosamidă 20 mg/ml.

Dozare. La 0,2 g ciclofosamidă se adaugă 20 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool. Amestecul se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 1 h. După răcire se adaugă 30 ml apă, 10 ml acid nitric 250 g/l (R), 20 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 5 ml nitrobenzen (R) și 5 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I). Amestecul se agită și se titrează excesul de nitrat de argint cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație portocalie.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,01305 g $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25 °C. *Separandum.*

Observații. Determinările se efectuează repede și la cel mult 20 °C.

Impuritățile pirogene se determină numai în cazul ciclofosamidei care se administrează pe cale parenterală.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Citostatic.

CYNARAE FOLIUM

Frunză de anghinare

Frunza plantei *Cynara scolymus* L. (*Asteraceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 1,0% polifenoli totali exprimați în cinarină și cel puțin 0,35% flavonoide exprimate în rutozidă.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Frunze mari, lungi pînă la 50 cm, penat septate sau fidate, cu segmente fidate sau lobate, terminate sau nu, la vîrf, cu spini. Fața superioară este verde sau verde-albicioasă, fața inferioară este alb-tomentoasă.

Fără miros, gust foarte amar (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă o epidermă superioară, 2 — 3 rînduri de țesut palisadic, un țesut lacunar puțin dezvoltat și o epidermă inferioară. Cele două epiderme, formate din celule poligonale cu pereții sinuoși, sînt prevăzute cu stomate de tip anomocitic și peri tectori uni-sau pluricelulari, formați din 2 — 5 celule, mai numeroși pe epiderma inferioară și pe nervuri. Pe epiderme se pot observa și peri glandulari cu picior scurt și o glandă pluricelulară cu celule dispuse biseriat. În dreptul nervurii principale secțiunea prezintă un colenchim sub epiderma superioară și inferioară și mai multe fascicule libero-lemnoase colaterale înconjurate de țesut colenchimatos angular (IX.D.2).

Părți din aceeași plantă. Frunze brunificate sau pătate, cel mult 5,0%; fragmente de frunză care trec prin sita I, cel mult 3,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g frunză de anghinare se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 15,0%.

1 g frunză de anghinare se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. La 1 g frunză de anghinare (VI) se adaugă 100 ml alcool 50%, într-un balon cu dop rotat și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 30 min. Soluția fierbinte se filtrează prin vată într-un balon cotat și după răcire se completează la 100 ml, prin spălarea rezidului cu același solvent (soluția A).

Polifenoli totali. La 5,0 ml soluție A se adaugă 5 ml acid fosfowolframic-soluție (R), se agită și se filtrează; se îndepărtează primele porțiuni de filtrat. 0,5 ml filtrat se diluează cu carbonat de sodiu (R) 200 g/l la 10 ml, într-un balon cotat (soluție-probă). După 1 min se determină absorbanta soluției la 660 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 0,5 ml filtrat și apă la 10 ml, într-un balon cotat.

Concentrația în polifenoli totali a probei de analizat se calculează cu ajutorul unei curbe-etalon, stabilite în paralel și în aceleași condiții cu soluția-probă, luînd în lucru: 0,2; 0,3; 0,4 și 0,5 ml soluție-etalon de cinarină (s.r.) 0,1 g/l, 0,25 ml acid fosfowolframic-soluție (R) și carbonat de sodiu (R) 200 g/l la 10 ml, în fiecare balon cotat; se folosește ca lichid de compensare o soluție preparată din 0,25 ml acid fosfowolframic-soluție (R) și apă la 10 ml, într-un balon cotat.

Flavonoide. 10,0 ml soluție A se diluează cu metanol (R) la 25 ml, într-un balon cotat. Se agită timp de 2 — 3 min și se lasă în repaus timp de 10 min. Se filtrează și se îndepărtează primele porțiuni de filtrat. La 5,0 ml filtrat se adaugă 5 ml acetat de sodiu 100 g/l (R) și 3 ml clorură de aluminiu 25 g/l (R), se agită și se completează cu metanol (R) la 25 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). După 15 min, dacă este cazul, se completează din nou cu metanol (R) la 25 ml și se determină absorbanta soluției la 430 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5,0 ml filtrat, 8 ml apă și metanol (R) la 25 ml, într-un balon cotat.

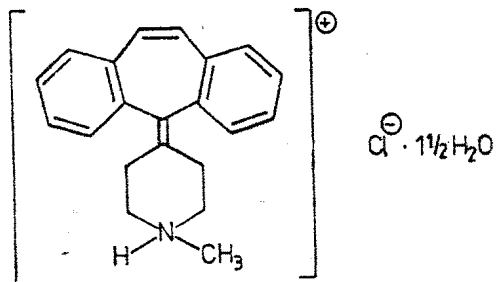
Concentrația în flavonoide a probei de analizat se calculează cu ajutorul unei curbe-etalon, stabilite în paralel și în aceleași condiții cu soluția-probă, luînd în lucru: 1,0; 2,0; 3,0 și 4,0 ml soluție-etalon de rutozidă (s.r.) 0,1 g/l în metanol (R), 5 ml acetat de sodiu 100 g/l (R), 3 ml clorură de aluminiu 25 g/l (R) și metanol (R) la 25 ml, în fiecare balon cotat; se folosește ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 8 ml apă și metanol (R) la 25 ml, într-un balon cotat.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Coleretic.

CYPROHEPTADINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de ciproheptadină

 $C_{21}H_{21}N \cdot HCl \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ M_r 350,9

Clorhidratul de ciproheptadină este clorhidrat de 4-(5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidină cu o moleculă și jumătate de apă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros sau practic fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în metanol, solubil în cloroform, greu solubil în apă, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de ciproheptadină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0016% m/V în alcool (*R*) prezintă un maxim la 286 nm (IX.C.24.1).

— 0,1 g clorhidrat de ciproheptadină se dizolvă în 10 ml metanol (*R*). 0,1 ml soluție se aduc pe o hîrtie de filtru, se usucă și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm; se observă o fluorescență albastră strălucitoare.

— 2 ml soluție saturată se acidulează cu acid nitric 100 g/l (*R*) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cazeos.

Aciditate. Cel mult 0,05%.

1,0 g clorhidrat de ciproheptadină se dizolvă în 25 ml apă, se adaugă 0,1 ml roșu de metil-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. Trebuie să se consume cel mult 0,15 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Metale grele. Cel mult 0,003%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu

apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare: 7,0 — 9,0%.

0,5 g clorhidrat de ciproheptadină se usucă la presiune de cel mult 0,13—0,67 kPa (1—5 mmHg), la 100 °C, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de ciproheptadină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g clorhidrat de ciproheptadină, în prealabil uscate, se dizolvă prin încălzire în 50 ml acid acetic (*R*). Se răcește, se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (*R*), 0,5 ml anhidridă acetică (*R*) și 0,05 ml cristal violet în acid acetic anhidru (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație verde.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

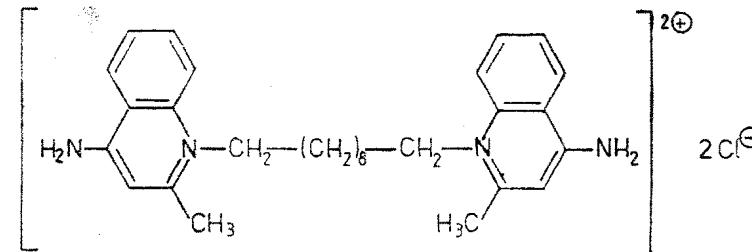
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03239 g $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antihistaminic; antiserotoninic; stimulant al apetitului.

DEQUALINII CHLORIDUM

Clorură de decualiniu

 $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$ M_r 527,6

Clorura de decualiniu este diclorură de N,N'-decameten-bis-(4-amino-2-metil-chinolinu). Conține cel puțin 95,0% și cel mult 101,0% $C_{30}H_{46}Cl_2N_4$, raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în metanol, puțin solubilă în alcool și propilen-glicol, puțin solubilă în apă la fierbere, greu solubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,15 g clorură de decualiniu se dizolvă, prin agitare timp de 10 min, în 150 ml apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă trei maxime: la 240 nm, la 326,5 nm și la 335 nm (IX.C.24.1).

— La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml acid nitric 100 g/l (R) și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La soluția filtrată se adaugă 0,1 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

La 10 ml soluție A se adaugă 3 ml hexacianoferrat (III) de potasiu 50 g/l (R); se formează un precipitat galben.

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,20 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate. La 100 ml soluție A se adaugă 0,1 ml roșu de metil-soluție (I). Dacă apare o colorație galbenă, aceasta trebuie să devină roșie la adăugarea a cel mult 0,2 ml acid clorhidric 0,1 mol/l. Dacă apare o colorație roșie aceasta trebuie să devină galbenă la adăugarea a cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Amine necuaternare exprimate în 4-aminochinaldină ($C_{10}H_{10}N_2$). Cel mult 1,0%.

0,5 g clorură de decualiniu se agită timp de 5 min cu 45 ml apă. Se adaugă 5 ml acid nitric 100 g/l (R), se agită timp de 10 min și se filtrează prin vată. La 25 ml filtrat se adaugă 25 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se extrage într-o pîlnie de separare de două ori cu cîte 50 ml eter (R). Soluțiile eterice reunite se spală pînă cînd apele de spălare nu se mai colorează în roz la fenoltaleină-soluție (I) apoi se extrag de două ori cu cîte 20 ml și o dată cu 5 ml acid clorhidric 1 mol/l. Soluțiile acide reunite se completează cu acid clorhidric 1 mol/l la 50 ml, într-un balon cotat. Se deter-

mină absorbanțele la 319 nm și la 326,5 nm, folosind ca lichid de compensare acid clorhidric 1 mol/l.

Raportul absorbanțelor, determinate la 319 nm și la 326,5 nm, trebuie să fie de cel puțin 1,00 (IX.C.24.1).

Concentrația în 4-aminochinaldină a probei de analizat (% m/m) se calculează conform formulei:

$$c = 0,387 a - 0,306 b$$

în care:

c = concentrația în 4-aminochinaldină a probei de analizat (% m/m).

a = absorbanța soluției de analizat la 319 nm;

b = absorbanța soluției de analizat la 326,5 nm;

Metale grele. Cel mult 0,003%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 15 ml, se compară cu 15 ml soluție-etalon (0,015 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 8,0%.

0,5 g clorură de decualiniu se usucă la 105 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorură de decualiniu se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,7 g clorură de decualiniu se dizolvă prin încălzire la reflux în 80 ml acid acetic anhidru (R). La soluția fierbinte se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R); se răcește și se adaugă 2 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

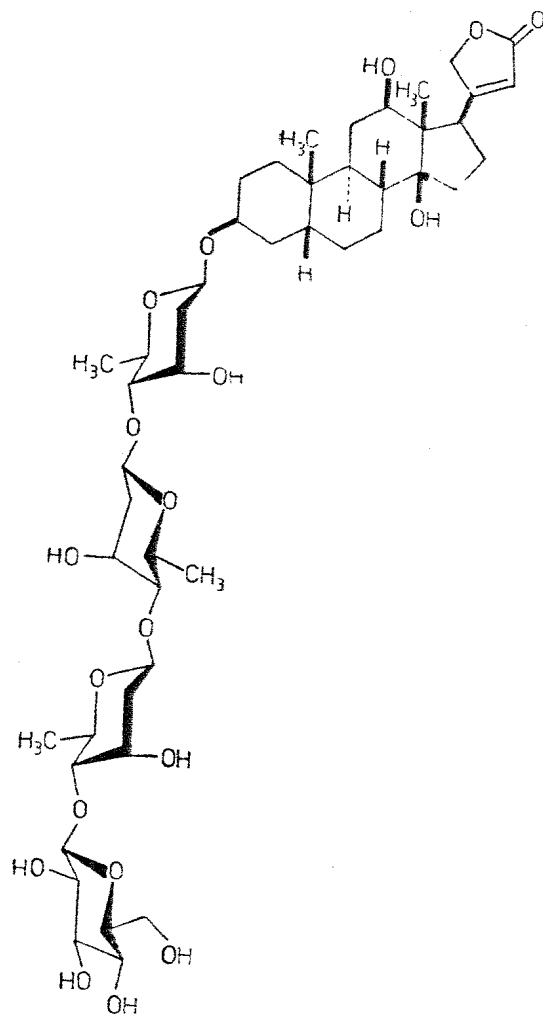
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02638 g $C_{30}H_{46}Cl_2N_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuintări. Antiseptic și antifungic local.

DESLANOSIDUM

Deslanozidă

 $C_{47}H_{74}O_{19}$ M_r 943,1

Sinonim: desacetillanatozidă C

Deslanozida este (3 β , 5 β , 12 β)-3-[(O- β -D-gluco-piranozil-(1 \rightarrow 4)-O-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranozil-(1 \rightarrow 4)-O-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranozil-(1 \rightarrow 4)-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranozil)oxi]-12,14-dihidroxi-card

-20(22)-enolid. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% glicozide cardiotonice exprimate în $C_{47}H_{74}O_{19}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Greu solubilă în alcool și metanol, foarte greu solubilă în apă și cloroform (IX.C.1).

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine“, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata deslanozidei (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— 1 mg deslanozidă se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (*R*) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*) și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația devine albastră.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +6,5^\circ$ până la $+8,5^\circ$ (2% m/V în piridină anhidră *R*; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția preparată pentru dozarea 16-hidroxi-glicozidelor trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (*R*).

Soluție de impregnare: formamidă (*R*)-acetonă (*R*) (10:90).

Developant: cloroform (*R*)-tetrahidrofuran (*R*)-formamidă (*R*) (50:50:6). Cloroformul se amestecă cu tetrahidrofuranul; după răcire, se adaugă formamida și se agită până la dizolvare.

Soluții de aplicat:

Soluția *a*: deslanozidă 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *b*: deslanozidă (*s.r.*) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *c*: deslanozidă (*s.r.*) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare și se lasă până când aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b* și *c*, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție *a* (10 μ g deslanozidă);

b: 10 μ l soluție *b* (10 μ g deslanozidă-*s.r.*);

c: 10 μ l soluție *c* (0,2 μ g deslanozidă-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă cu un curent de aer timp de 1 min. Se repetă developarea în același mod. Placa cromatografică se scoate și se usucă în etuvă, la 115 $^\circ$ C, timp de 20 min. După răcire, se pulverizează uniform cu acid tricloracetic și cloramină-soluție (*R*), se ține din nou la 115 $^\circ$ C timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare deslanozidei, cu *R_f* de aproximativ 0,12, mai pot să apară următoarele pete:

- o pată cu *R_f* de aproximativ 0,06 (desacetillanatozidă D);
- o pată cu *R_f* de aproximativ 0,20 (desacetillanatozidă B);
- o pată cu *R_f* de aproximativ 0,45, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității (desacetillanatozidă A);
- cel mult încă o pată, a cărei mărime și a cărei intensitate a fluorescenței nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei deslanozidei din dreptul punctului *c*, sau cel mult încă două pete cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă pata deslanozidei din dreptul punctului *c* nu este vizibilă, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

16-Hidroxi-glicozide exprimate în desacetillanatozidă B. Cel mult 6,0%. 50 mg deslanozidă se dizolvă în 9 ml amestec de volume egale de clorofom (*R*) și metanol (*R*) și se completează cu același amestec la 10 ml, într-un balon cotate, 1,0 ml din această soluție se aduce într-un balon cotate de 25 ml și se evaporă în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer, până la un volum de 0,3 — 0,4 ml. Se completează la 25 ml cu un amestec de volume egale de acid clorhidric (*R*) și glicerol (*R*) și se agită (soluția-probă). După 1 h, se determină absorbanta soluției la 352 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din volume egale de acid clorhidric (*R*) și glicerol (*R*). Absorbanta soluției-probă trebuie să fie cel mult egală cu absorbanta unei soluții-etalon obținute în aceleași condiții cu soluția-probă, din 1,0 ml lanatozidă B (*s.r.*) 0,030% m/V în amestec de volume egale de clorofom (*R*) și metanol (*R*), înmulțită cu factorul 1,0446.

Pierdere prin uscare. Cel mult 7,5%.

0,5 g deslanozidă se usucă pe pentoxid de fosfor (*R*), în vid, timp de 24 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g deslanozidă se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg deslanozidă se dizolvă în 45 ml alcool (*R*) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate; 2,5 ml soluție se diluează cu alcool (*R*) la 50 ml, într-un balon cotate. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*) proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rotat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluția-probă). După 30 min, se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml alcool (*R*) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*).

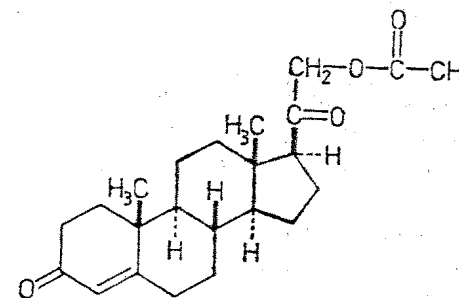
În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml deslanozidă (*s.r.*) 0,0050% m/V în alcool (*R*) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

A acțiune farmacologică și întrebuițări. Cardiotonic.

DESOXYCORTONI ACETAS

Acetat de dezoxicortonă



$C_{22}H_{32}O_4$

M_r 372,5

Acetatul de dezoxicortonă este 21-acetoxi-4-pregnen-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{22}H_{32}O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, fără gust (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în clorofom, solubil în alcool și eter, puțin solubil în uleiuri grase, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acetat de dezoxicortonă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 2 mg acetat de dezoxicortonă se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (*R*); apare o colorație gălbuie. Se adaugă 1 ml apă; apare o fluorescență roșie care în strat subțire este albastră.

— 5 mg acetat de dezoxicortonă se dizolvă în 1 ml metanol (*R*), se adaugă 1 ml nitrat de diamarginat (*R*) și se încălzește; se formează un precipitat cenușiu și oglinda de argint.

— La 50 mg acetat de dezoxicortonă se adaugă 2 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește în baia de apă timp de 5 min; după răcire se adaugă 2 ml acid sulfuric (*R*) și se încălzește din nou în baia de apă; se percepe un miros caracteristic de acetat de etil (IX.C.2).

Punct de topire: 154 — 160 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +179^\circ$ până la $+184^\circ$ (1% m/V în alcool *R*; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 — 7,0.

La 0,4 g acetat de dezoxicortonă se adaugă 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se agită timp de 5 min și se filtrează. Soluția filtrată se completează la 20 ml, prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : acetat de dezoxicortonă 1,0% m/V în alcool absolut (R);

Soluția b : acetat de dezoxicortonă 0,030% m/V în alcool absolut (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile :

a : 5 μl soluție a (50 μg acetat de dezoxicortonă);

b : 5 μl soluție b (1,5 μg acetat de dezoxicortonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare acetatului de dezoxicortonă, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g acetat de dezoxicortonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g acetat de dezoxicortonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg acetat de dezoxicortonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R), la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 240 nm.

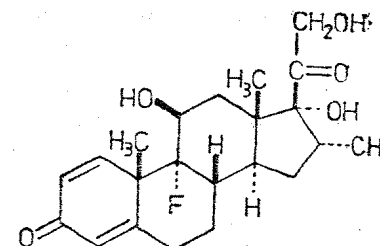
$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 240 nm = 445.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Mineralocorticoid, folosit în insuficiența corticosuprarenală.

DEXAMETHASONUM

Dexametazonă



$C_{22}H_{29}FO_5$

M_r 392,5

Dexametazona este 9 α -fluoro-11- β ,17,21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-preg-nadien-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{22}H_{29}FO_5$ și cel puțin 4,4% și cel mult 5,3% fluor raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în alcool, foarte puțin solubilă în acetonă, cloroform și dioxan, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu dexametazonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 2 mg dexametazonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); în timp apare o colorație roșu-brună. La adăugarea de 10 ml apă colorația devine galbenă și se formează un precipitat brun.

— 10 mg dexametazonă se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (R), 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește; apare o colorație roz care în timp se intensifică.

Punct de topire: 250 — 255 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +75^\circ$ pînă la $+80^\circ$ (1% m/V în dioxan R; dizolvare prin încălzire; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : dexametazonă 1,0% m/V în alcool (R);

Soluția b : dexametazonă 0,030% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție *a* (50 μg dexametazonă);

b: 5 μl soluție *b* (1,5 μg dexametazonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lîngă pata principală, corespunzătoare dexametazonei, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g dexametazonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. Dexametazonă. 50 mg dexametazonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (*R*) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 240 nm.

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 395.$$

Atenție! Dozarea se efectuează ferit de lumină.

Fluor. Se procedează conform prevederilor de la „Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic — Combustie în oxigen” (IX.C.21), luînd în lucru 35 mg dexametazonă și folosind ca lichid absorbant 20 ml apă și 1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. După combustie, se spală deouă, port-probă cu 30 ml alcool (*R*), se adaugă 1 ml acid acetic 300 g/l (*R*), 0,2 ml roșu de alizarină S-soluție (*I*) și se titrează cu nitrat de toriu (*IV*) 0,0025 mol/l pînă la colorație roz.

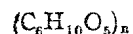
1 ml nitrat de toriu (*IV*) 0,0025 mol/l corespunde la 0,0019 g fluor.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Glucocorticoid folosit ca anti-inflamator și antialergic.

DEXTRANUM 40

Dextran 40



$$\bar{M} \ 40\ 000 \pm 10\ 000$$

Dextranul 40 este un polimer al D-glucopiranozei cu aproximativ 95% legături 1,6α-glicozidice în catena principală și în cele laterale. Catele laterale, legate de catena principală prin legături 1,3α-glicozidice, se

găsesc în proporție de 1:5 și sînt în majoritate mai mari decît un rest de D-glucopiranoză. Fracțiunea de dextran 40 se obține din dextranul nativ produs prin fermentarea zahărului cu *Leuconostoc mesenteroides* tulpina B 512, prin hidroliza și separarea fracțiunii cu \bar{M} de aproximativ 40 000.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, fără gust (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă (în timp la temperatura camerei sau prin încălzire), practic insolubil în acetona, alcool și metanol (IX.C.1).

Soluția A. 60 g dextran 40 se dizolvă în 450 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Soluția B. 20 g dextran 40 se dizolvă în 150 ml apă și se completează cu același solvent la 200 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în infraroșu obținut cu dextran 40 după uscare la 105 °C trebuie să corespundă celui obținut cu dextran 40 (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 0,2 g dextran 40 se dizolvă în 3 ml apă, se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*), se încălzește în baia de apă timp de 5 min, se răcește, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*), se adaugă 5 ml sulfat de cupru (*II*) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (*R*) și se încălzește la fierbere; se formează imediat un precipitat roșu-cărămiziu.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +197^\circ$ pînă la $+201^\circ$ (6% m/V în apă) (IX.C.4).

Determinarea se efectuează cu dextran 40 uscat la 105 °C.

Viscozitate intrinsecă (IX.C.12).

— Dextran 40: $[\eta]_{20} = 0,180 - 0,220$ dl/g (2% m/V în apă). Determinarea se efectuează cu dextran 40 uscat la 105 °C.

— Fracțiunea care conține 8,0 — 10,5% din dextran 40, cu masă moleculară mare trebuie să prezinte o viscozitate intrinsecă de cel mult 0,290 dl/g.

În patru flacoane cu dop rodat se măsoară câte 100 ml soluție A și se adaugă, treptat și sub agitare continuă, menținînd temperatura la 24,9 — 25,1 °C, alcool absolut (*R*), într-un volum suficient pînă la apariția unei slabe opalescențe (în mod obișnuit se adaugă între 65 și 70 ml). Se adaugă în continuare, respectiv 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 ml alcool absolut (*R*) (dacă este necesar, aceste adaosuri se modifică corespunzător), se închid flacoanele și se introduc într-o baie de apă încălzită la aproximativ 35 °C, agitînd din cînd în cînd pînă la obținerea unor soluții limpezi.

Se transferă flacoanele într-o altă baie de apă menținută la 24,9 — 25,1 °C și se lasă în repaus aproximativ 24 h sau pînă la separarea a două faze lichide limpezi (*a*) sau se aduce conținutul flacoanelor respective în eprubete de centrifugă (la nevoie în perechi de eprubete), prevăzute cu dopuri și menținute de asemenea la 24,9 — 25,1 °C și se centrifughează pînă la separarea a două faze lichide limpezi (în mod obișnuit 2 000 rot/min timp

de 15 min) (b). Urmind varianta (a) sau (b) se îndepărtează, cu atenție, lichidele supernatante și se păstrează lichidele viscoase. Se evaporă urmele de alcool prin încălzirea lichidelor viscoase pe baia de apă. Se diluează cu apă conținutul flacoanelor, respectiv al eprubetelor de centrifugă și soluțiile rezultate se aduc cantitativ în patru baloane cotate de 25 ml.

Se determină rotațiile optice ale soluțiilor respective și se calculează procentele de dextran fracționat (rotația optică $\times 25$ /rotația optică a soluției A, citită în același tub polarimetric). Se selecționează fracțiunea care conține 8,0—10,5% din dextranul 40 conținut în soluția A și se determină viscozitatea intrinsecă.

— *Fracțiunea care conține 8,0—10,5% din dextran 40, cu masă molară mică* trebuie să prezinte o viscozitate intrinsecă de cel puțin 0,110 dl/g.

În două flacoane cu dop rodat se măsoară câte 100 ml soluție A și se adaugă, treptat și sub agitare continuă, respectiv 86 și 85 ml alcool absolut (R) (dacă este necesar, aceste adaosuri în mod obișnuit situate între 88 și 83 ml alcool absolut R se modifică corespunzător).

Se închid flacoanele și se introduc într-o baie de apă menținută la 24,9 — 25,1 °C, se lasă în repaus aproximativ 24 h sau până la separarea a două faze lichide limpezi (a) sau se aduce conținutul flacoanelor respective în eprubete de centrifugă (la nevoie în perechi de eprubete), prevăzute cu dopuri și menținute de asemenea la 24,9 — 25,1 °C, se centrifughează până la separarea a două faze lichide limpezi (în mod obișnuit 2 000 rot/min timp de 15 min) (b). Urmind varianta (a) sau (b) se aduc lichidele supernatante în două capsule de sticlă și se îndepărtează alcoolul din fiecare lichid supernatant, prin evaporare pe baia de apă până la volume de aproximativ 10 ml. Se diluează cu apă conținutul capsulelor de sticlă și soluțiile rezultate se aduc cantitativ în două baloane cotate de 25 ml.

Se determină rotațiile optice ale soluțiilor respective și se calculează procentele de dextran fracționat (rotația optică $\times 25$ /rotația optică a soluției A, citită în același tub polarimetric). Se selecționează fracțiunea ce conține 8,0 — 10,5% din dextranul 40 conținut în soluția A și se determină viscozitatea intrinsecă.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 — 7,0 (6,0% m/V) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Absorbția soluției A determinată la 375 nm, în cuvă de 4 cm, trebuie să fie de cel mult 0,20 (IX.C.24.1).

Arsen. Cel mult 0,0002%.

25 ml soluție B se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen — Procedeu II” (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,03%.

3,5 ml soluție B completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acetonă. Cel mult 0,2% (V/m).

La 10 ml soluție B se adaugă 7 g sulfat de amoniu (R), 1 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție (R), 3 ml amoniac concentrat (R) și se lasă în repaus timp de 10 min; o eventuală colorație roșu-purpurie nu trebuie să fie mai intensă decât colorația obținută cu 10 ml acetonă (R) 0,2 ml/l.

Alcool. Cel mult 0,5% (V/m).

100 ml soluție B se distilează, colectând primii 45 ml care se diluează cu apă la 50 ml. Într-un flacon conic de 500 ml, cu dop rodat se introduc 10,0 ml dicromat de potasiu 0,0167 mol/l și 10 ml acid sulfuric (R); se adaugă imediat 5,0 ml distilat diluat, se agită, se închide flaconul și se lasă în repaus timp de 5 min. Se diluează cu apă la aproximativ 300 ml, se adaugă 2 g iodură de potasiu (R), se lasă în repaus timp de 5 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-verzuie. Se adaugă 5 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până când colorația albastră devine verzuie.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor, în aceleași condiții, folosind în locul celor 5,0 ml distilat diluat, 5,0 ml alcool absolut (R) 1 ml/l.

Volumul de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosit la titrarea probei-martor trebuie să fie mai mic sau cel mult egal cu volumul de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosit la titrarea probei de analizat.

Nitrogen. Cel mult 0,01%.

5,0 g dextran 40 se prelucrează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice” (IX.C.20), folosind pentru mineralizare 25 ml acid sulfuric (R), iar pentru colectarea amoniacului distilat un amestec format din 3,5 ml acid sulfuric 0,005 mol/l, 0,1 ml roșu de metil-soluție (I) și apă la 10 ml. Colorația roșie a soluției nu trebuie să devină galbenă.

Zaharuri reducătoare. Cel mult 1,0% (exprimate în glucoză).

0,5 ml soluție B se aduc într-un flacon conic de 50 ml, se completează cu apă la 5 ml, se adaugă 5 ml sulfat de cupru (II) și iodat de potasiu-soluție alcalină (R) și se încălzește în baia de apă timp de 10 min. Se răcește, se adaugă 1 ml iodură de potasiu (R) 25 g/l, 1,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l până la colorație galbenă. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la dispariția colorației albastre.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor în aceleași condiții, folosind 5,0 ml glucoză anhidră (R) 0,1 g/l.

Volumul de tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l folosit la titrarea probei-martor trebuie să fie mai mic sau cel mult egal cu volumul de tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l folosit la titrarea probei de analizat.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 5,0%.

1 g dextran 40 se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.
2 g dextran 40 se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține dextran 40 în concentrație de 10 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică apirogenă (R).

Impurități toxice (IX.I.11). Se administrează intravenos 1 ml soluție care conține dextran 40 în concentrație de 10 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă. Timpul de observație este de 72 h.

Antigenitate. Se alege șase cobai masculi, sănătoși, cu masa corporală de 280 — 320 g, cărora li se injectează intraperitoneal, pentru sensibilizare, de trei ori, la interval de 48 h, câte 0,5 ml dextran 40 în concentrație de 100 g/l în clorură de sodiu-soluție izotonică (R). După administrarea dozei sensibilizatoare, se administrează intravenos câte 0,2 ml dextran 40 în concentrație de 100 g/l în clorură de sodiu-soluție izotonică (R), după 14 zile la trei din cei șase cobai și după 21 zile la ceilalți trei. Cobaii sînt ținuți sub observație în primele 30 min după administrarea intravenoasă și sînt examinați din nou după 24 h. Animalele nu trebuie să prezinte nici un simptom de șoc anafilactic.

Sterilitate. Dextranul 40 trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Substituent de plasmă; anti-trombotic.

DEXTRANUM 70

Dextran 70



$$\bar{M} 70\,000 \pm 10\,000$$

Dextranul 70 este un polimer al D-glucopiranozei cu aproximativ 95% legături 1,6 α -glicozidice în catena principală și în cele laterale. Catenele laterale, legate de catena principală prin legături 1,3 α -glicozidice, se găsesc în proporție de 1 : 5 și sînt în majoritate mai mari decît un rest de D-glucopiranoză. Dextranul 70 se obține din dextranul nativ produs prin fermentarea zahărului cu *Leuconostoc mesenteroides* tulpina B 512, prin hidroliza și separarea fracțiunii cu \bar{M} de aproximativ 70 000.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, fără gust (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă (în timp la temperatura camerei sau prin încălzire), practic insolubil în acetonă, alcool și metanol (IX.C.1).

Soluția A. 60 g dextran 70 se dizolvă în 450 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Soluția B. 20 g dextran 70 se dizolvă în 150 ml apă și se completează cu același solvent la 200 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în infraroșu obținut cu dextran 70 după uscare la 105 °C trebuie să corespundă celui obținut cu dextran 70 (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 0,2 g dextran 70 se dizolvă în 3 ml apă, se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește în baia de apă timp de 5 min, se răcește, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 5 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează imediat un precipitat roșu-cărămiziu.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +197^\circ$ pînă la $+201^\circ$ (6% m/V în apă) (IX.C.4).

Determinarea se efectuează cu dextran 70 uscat la 105 °C.

Viscozitate intrinsecă (IX.C.12).

— Dextran 70: $[\eta]_{25}$ 0,235 — 0,270 dl/g (2% m/V în apă). Determinarea se efectuează cu dextran 70 uscat la 105 °C.

— *Fracțiunea care conține 8,0 — 10,5% din dextranul 70, cu masă moleculară mare* trebuie să prezinte o viscozitate intrinsecă de cel mult 0,340 dl/g.

În patru flacoane cu dop rodat se măsoară câte 100 ml soluție A și se adaugă, treptat și sub agitare continuă, menținînd temperatura la 24,9 — 25,1 °C, alcool absolut (R), într-un volum suficient, pînă la apariția unei slabe opalescențe (în mod obișnuit se adaugă între 62 și 66 ml). Se adaugă în continuare respectiv 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 ml alcool absolut (R) (dacă este necesar, aceste adaosuri se modifică corespunzător). Se închid flacoanele și se introduc într-o baie de apă încălzită la aproximativ 35 °C, agitînd din cînd în cînd pînă la obținerea unor soluții limpezi.

Se transferă flacoanele într-o altă baie de apă menținută la 24,9 — 25,1 °C și se lasă în repaus aproximativ 24 h sau pînă la separarea a două faze lichide limpezi (a) sau se aduce conținutul flacoanelor respective în eprubete de centrifugă (la nevoie în perechi de eprubete) prevăzute cu dopuri și menținute de asemenea la 24,9 — 25,1 °C și se centrifughează pînă la separarea a două faze lichide limpezi (în mod obișnuit 2 000 rot/min timp de 15 min) (b). Urmînd varianta (a) sau (b) se îndepărtează, cu atenție, lichidele supernatante și se păstrează lichidele viscoase. Se evaporă urmele de alcool prin încălzirea lichidelor viscoase pe baia de apă. Se diluează cu apă conținutul flacoanelor, respectiv al eprubetelor de centrifugă și soluțiile rezultate se aduc cantitativ în patru baloane cotate de 25 ml.

Se determină rotațiile optice ale soluțiilor respective și se calculează procentele de dextran fracționat (rotația optică $\times 25$ /rotația optică a soluției A, citită în același tub polarimetric). Se selectează fracțiunea care conține 8,0 — 10,5% din dextranul 70 conținut în soluția A și se determină viscozitatea intrinsecă.

— *Fracțiunea care conține 8,0 — 10,5% din dextranul 70, cu masă moleculară mică* trebuie să prezinte o viscozitate intrinsecă de cel puțin 0,160 dl/g.

În două flacoane cu dop rodat se măsoară câte 100 ml soluție A și se adaugă, treptat și sub agitare continuă, respectiv 79 și 78 ml alcool absolut (R) (dacă este necesar, aceste adaosuri în mod obișnuit situate între 81 și 76 ml alcool absolut R, se modifică corespunzător). Se închid flacoanele și se introduc într-o baie de apă menținută la 24,9 – 25,1 °C, se lasă în repaus aproximativ 24 h sau pînă la separarea a două faze lichide limpezi (a) sau se aduce conținutul flacoanelor respective în eprubete de centrifugă (la nevoie în perechi de eprubete), prevăzute cu dopuri și menținute de asemenea la 24,9 – 25,1 °C și se centrifughează pînă la separarea a două faze lichide limpezi (în mod obișnuit 2 000 rot/min timp de 15 min) (b). Urmînd varianta (a) sau (b) se aduc lichidele supernatante în două capsule de sticlă și se îndepărtează alcoolul din fiecare lichid supernatant, prin evaporare pe baia de apă pînă la volume de aproximativ 10 ml. Se diluează cu apă conținutul capsulelor de sticlă și soluțiile rezultate se aduc cantitativ în două baloane cotate de 25 ml.

Se determină rotațiile optice ale soluțiilor respective și se calculează procentele de dextran fracționat (rotația optică \times 25/rotația optică a soluției A, citită în același tub polarimetric). Se selecționează fracțiunea care conține 8,0 – 10,5% din dextranul 70 conținut în soluția A și se determină viscozitatea intrinsecă.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 – 7,0 (6,0% m/V) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Absorbanta soluției A determinată la 375 nm, în cuvă de 4 cm, trebuie să fie de cel mult 0,20 (IX.C.24.1).

Arsen. Cel mult 0,0002%.

25 ml soluție B se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedeu II” (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,03%.

3,5 ml soluție B completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acetonă. Cel mult 0,2% (V/m).

La 10 ml soluție B se adaugă 7 g sulfat de amoniu (R), 1 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție (R), 3 ml amoniac concentrat (R) și se lasă în repaus timp de 10 min; o eventuală colorație roșu-purpurie nu trebuie să fie mai intensă decît colorația obținută cu 10 ml acetonă (R) 0,2 ml/l.

Alcool. Cel mult 0,5% (V/m).

100 ml soluție B se distilează, colectînd primii 45 ml care se diluează cu apă la 50 ml. Într-un flacon conic cu dop rodat de 500 ml se introduc 10,0 ml dicromat de potasiu 0,0167 mol/l și 10 ml acid sulfuric (R); se adaugă imediat 5,0 ml distilat diluat, se agită, se închide flaconul și se lasă în repaus timp de 5 min. Se diluează cu apă la aproximativ 300 ml, se adaugă

2 g iodură de potasiu (R), se lasă în repaus timp de 5 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-verzuie. Se adaugă 5 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă cînd colorația albastră devine verzuie.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor, în aceleași condiții, folosind în locul celor 5,0 ml distilat diluat, 5,0 ml alcool absolut (R) 1 ml/l.

Volumul de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosit la titrarea probei-martor trebuie să fie mai mic sau cel mult egal cu volumul de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosit la titrarea probei de analizat.

Nitrogen. Cel mult 0,01%.

5,0 g dextran 70 se prelucrează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice” (IX.C.20), folosind pentru mineralizare 25 ml acid sulfuric (R), iar pentru colectarea amoniacului distilat un amestec format din 3,5 ml acid sulfuric 0,005 mol/l, 0,1 ml roșu de metil-soluție (I) și apă la 10 ml. Colorația roșie a soluției nu trebuie să devină galbenă.

Zaharuri reducătoare. Cel mult 1,0% (exprimate în glucoză).

0,5 ml soluție B se aduc într-un flacon conic de 50 ml, se completează cu apă la 5 ml, se adaugă 5 ml sulfat de cupru (II) și iodat de potasiu-soluție alcalină (R) și se încălzește în baia de apă timp de 10 min. Se răcește, se adaugă 1 ml iodură de potasiu (R) 25 g/l, 1,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l pînă la colorație galbenă. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic pînă la dispariția colorației albastre.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor în aceleași condiții, folosind 5,0 ml glucoză anhidră (R) 0,1 g/l.

Volumul de tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l folosit la titrarea probei-martor trebuie să fie mai mic sau cel mult egal cu volumul de tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l folosit la titrarea probei de analizat.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

1 g dextran 70 se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

2 g dextran 70 se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține dextran 70 în concentrație de 6 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică apirogenă (R).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 1 ml soluție care conține dextran 70 în concentrație de 6 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă. Timpul de observație este de 72 h.

Antigenitate. Se aleg șase cobai masculi, sănătoși, cu masa corporală de 280 – 320 g, cărora li se injectează intraperitoneal, pentru sensibilizare, de trei ori, la interval de 48 h, câte 0,5 ml dextran 70 în concentrație de 60 g/l în clorură de sodiu-soluție izotonică (R). După admitistrarea dozei sensibilizatoare, se administrează intravenos câte 0,2 ml dextran 70 în concentrație de 60 g/l în clorură de sodiu-soluție izotonică (R), după 14

zile la trei din cei șase cobai și după 21 zile la ceilalți trei. Cobaii sînt ținuți sub observație în primele 30 min după administrarea intravenoasă și sînt examinați din nou după 24 h. Animalele nu trebuie să prezinte nici un simptom de șoc anafilactic.

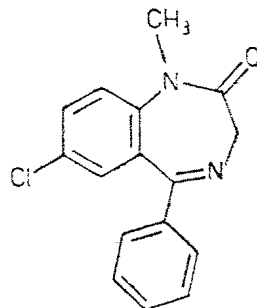
Sterilitate. Dextranul 70 trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Substituent de plasmă; anti-trombotic.

DIAZEPAMUM

Diazepam



$C_{16}H_{13}ClN_2O$

M_r 284,7

Diazepamul este 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{16}H_{13}ClN_2O$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros sau aproape fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în acetonă, benzen, cloroform și dimetilformamidă, solubil în acid acetic anhidru și alcool, greu solubil în eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu diazepam (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,02 mol/l prezintă trei maxime: la 358 nm, la 284 nm și la 240 nm (IX.C.24.1).

— 0,2 g diazepam se prelucrează conform prevederilor de la „Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic—Combustie în oxigen” (IX.C.21), folosind ca lichid absorbant 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 2 min. După răcire se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— La 10 mg diazepam se adaugă 3 ml acid sulfuric 0,1 mol/l și se încălzește la fierbere timp de 3 min; soluția prezintă o fluorescență galben-verzuie.

— 0,1 g diazepam se dizolvă în 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se adaugă 5 ml hexacianoferrat (II) de potasiu 50 g/l (R); se formează un precipitat galben-portocaliu (deosebire de clordiazepoxid).

Punct de topire: 130 — 134 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,1 g diazepam se dizolvă în 10 ml alcool (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

0,2 g diazepam se agită cu 10 ml apă timp de 2 min și se filtrează. 5 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,005%.

0,5 g diazepam se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziduul, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitei de fer în substanțe organice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion fer).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Devolpant: acetat de etil (R)-n-heptan (R) (50:50).

Soluție de aplicat: diazepam 5,0% m/V în acetonă (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (500 μg diazepam).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm. Placa cromatografică se pulverizează uniform cu un amestec format din 10 ml alcool (R) și 0,5 ml acid nitric (R), se ține la 105 °C timp de 10 min și, după răcire, se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, atît la examinarea la 254 nm, cît și la 366 nm, în afara petei corespunzătoare diazepamului, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g diazepam se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g diazepam se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g diazepam se dizolvă în 15 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație verde.

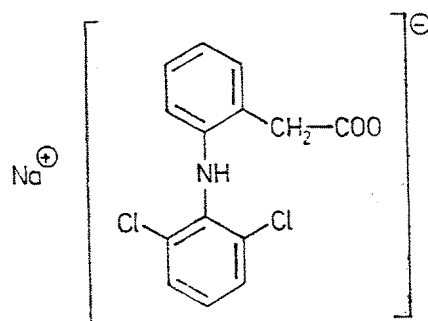
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02847 g C₁₆H₁₃ClN₂O.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Tranchilizant; anticonvulsivant; tocolitic.

DICLOFENACUM NATRICUM

Diclofenac sodic



C₁₄H₁₀Cl₂NO₂Na

M_r 318,1

Diclofenacul sodic este sarea de sodiu a acidului 2-[(2,6-diclorofenil) amino]fenil acetic. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₁₄H₁₀Cl₂NO₂Na raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros (IX.B); higroscopică.

Se topește la aproximativ 280 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Ușor solubil în metanol, solubil în alcool, puțin solubil în apă, greu solubil în benzen, practic insolubil în acetonă și cloroform (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g diclofenac sodic se dizolvă în 30 ml apă, prin ușoară încălzire, se adaugă 15 ml acid nitric 100 g/l (R), se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu diclofenac sodic (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Prin calcinare se obține un reziduu care colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. 0,5 g diclofenac sodic se dizolvă în 20 ml metanol (R) și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat. Soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2), iar absorbanta soluției, determinată la 420 nm, în cuvă de 5 cm, trebuie să fie de cel mult 0,20 (IX.C.24.1).

Cloruri. Cel mult 0,08%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 4 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,04 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

1 g diclofenac sodic se calcinează cu acid sulfuric (R) și se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13). Se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R)-acid formic anhidru (R) (80 : 10 : 2).

Soluții de aplicat :

• Soluția a : diclofenac sodic 1,0% m/V în metanol (R);

Soluția b : diclofenac sodic 0,020% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile :

a : 10 μl soluție a (100 μg diclofenac sodic);

b : 2,5 μl soluție b (0,5 μg diclofenac sodic).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant (în prealabil saturat timp de 2 h), se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare diclofenacului sodic, mai poate să apară o singură pată a cărei mărime și intensitate nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Placa cromatografică se pulverizează uniform cu o soluție obținută prin dizolvarea a 0,5 g dicromat de potasiu (R) în 100 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală corespunzătoare diclofenacului sodic, de culoare roșu-vioacee, mai poate să apară o singură pată, a cărei mărime și intensitate a colorației nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g diclofenac sodic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,4 g diclofenac sodic se dizolvă în 80 ml acid acetic (*R*), se adaugă cristal violet în acid acetic anhidru (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație albastru-verzuie.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03181 g $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiinflamator; analgezic; antipiretic; antireumatismal.

DIGITALIS PURPUREAE FOLIUM

Frunză de degețel roșu

Sinonim: frunză de digitală

Fruza plantei *Digitalis purpurea* L. (*Scrophulariaceae*), uscată după recoltare. Prezintă o activitate cardiotoxică corespunzătoare la cel puțin 10 U.I./g.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Frunze sesile sau scurt pețiolate, alungite, ovale, cu marginile inegal crenelate, lungi de 10 — 40 cm, late de 6 — 15 cm, cu fața superioară verde-închis, ușor pubescentă, cu fața inferioară verde-deschis, mai pubescentă, cu nervuri albicioase, proeminente, în formă de rețea caracteristică.

Miros slab caracteristic, gust amar (toxic) (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă spre exterior cele două epiderme formate din celule poligonale. Celulele epidermei superioare au pereții dreپți sau ușor sinuoși; la celulele epidermei inferioare sinuozițările sînt mai accentuate. Stomatele, de tip anomocitic, sînt rare pe fața superioară și numeroase pe fața inferioară. Perii tectori, numeroși, pluricelulari, sînt formați din 2 — 6 celule, cu pereții prevăzuți cu o cuticulă fin verucoasă și cu celula terminală fin rotunjită la vîrf, în formă de deget de mînușă. Perii glandulari au un picior uni- sau pluricelular

și glanda formată din 1 — 2 celule. Țesutul palisadic este format din unul, rar două straturi de celule, după care urmează țesutul lacunar. Fasciculul libero-lemnos, de formă arcuată, este colateral și înconjurat de un periciclu colenchimatos pluristratificat. Lipsesc sclerenchimul și cristalele de oxalat de calciu.

Pulberea, de culoare verde, prezintă fragmente din cele două epiderme, formate din celule poligonale cu pereții dreپți sau sinuoși, stomate de tip anomocitic, peri tectori pluricelulari formați din 2 — 6 celule, cu pereții prevăzuți cu o cuticulă fin verucoasă și cu celula terminală rotunjită la vîrf, în formă de deget de mînușă și peri glandulari cu un picior uni- sau pluricelular și cu glanda formată din 1 — 2 celule, fragmente de țesut palisadic și lacunar și vase spiralate. Lipsesc fragmente de sclerenchim și cristale de oxalat de calciu (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. La 1 g pulbere de frunză de degețel roșu se adaugă 10 ml alcool diluat (*R*) și se încălzește la fierbere timp de 3 min; se răcește și se filtrează. 5 ml soluție filtrată se diluează cu 10 ml apă și se evaporă pe baia de apă pînă la un volum de aproximativ 10 ml. Se adaugă 0,5 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (*R*) și se filtrează. Soluția filtrată se agită cu 5 ml cloroform (*R*) într-o pîlnie de separare; stratul cloroformic separat se aduce într-o eprubetă și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (*R*) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*) și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația devine albastră.

Părți din aceeași plantă. Frunze brunificate și alte părți din plantă, cel mult 5,0%; frunze de dimensiuni sub limitele admise, cel mult 0,5%; fragmente de frunze care trec prin sita II, cel mult 2,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,25% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 6,0%.

5 g frunză de degețel roșu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 12,0%.

1 g frunză de degețel roșu se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 5,0% (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea biologică a preparatelor de digitală” (IX.F.15).

Limitele fiduciale de eroare ($P = 0,95$) sînt cuprinse între 80% și 125% din activitatea cardiotoxică găsită (IX.F.16).

Observații. Activitatea cardiotoxică a frunzelor de degețel roșu se verifică anual.

Cînd se prescrie *Digitalis folium* se folosește *Digitalis purpureae pulvis titratus* sau masa corespunzătoare de pulbere de comprimate de digitală.

Conservare. Ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Cardi tonic.

DIGITALIS PURPUREAE PULVIS TITRATUS

Pulbere titrată de degețel roșu

Simonim: pulbere titrată de digitală

Pulberea titrată de degețel roșu (VI) se obține prin pulverizarea fără reziduu a frunzelor de *Digitalis purpurea* L. (*Scrophulariaceae*), aduse la o umiditate de cel mult 5,0%; dacă este necesar, pulberea se diluează la titrul prevăzut cu o pulbere de digitală cu activitate cardiotoxică mai redusă.

Activitatea cardiotoxică este de 8,5 – 11,5 U.I./g.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Pulbere de culoare verde, cu miros slab caracteristic și gust amar (toxic) (IX.D.1).

Caractere microscopice. Conform prevederilor de la „*Digitalis purpureae folium* — Descriere — Pulberea”.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „*Digitalis purpureae folium* — Identificare”.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

5 g pulbere titrată se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 12,0%.

1 g pulbere titrată se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 5,0% (IX.C.17).

Contaminare microbială. Pulberea titrată nu trebuie să conțină *Salmonella* sp. (IX.F.3).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea biologică a preparatelor de digitală” (IX.F.15).

Activitatea cardiotoxică găsită trebuie să fie cuprinsă între 85,0% și 115,0% din activitatea cardiotoxică declarată.

Limitele fiduciale de eroare ($P = 0,95$) sînt cuprinse între 80% și 125% din activitatea cardiotoxică declarată (IX.F.16).

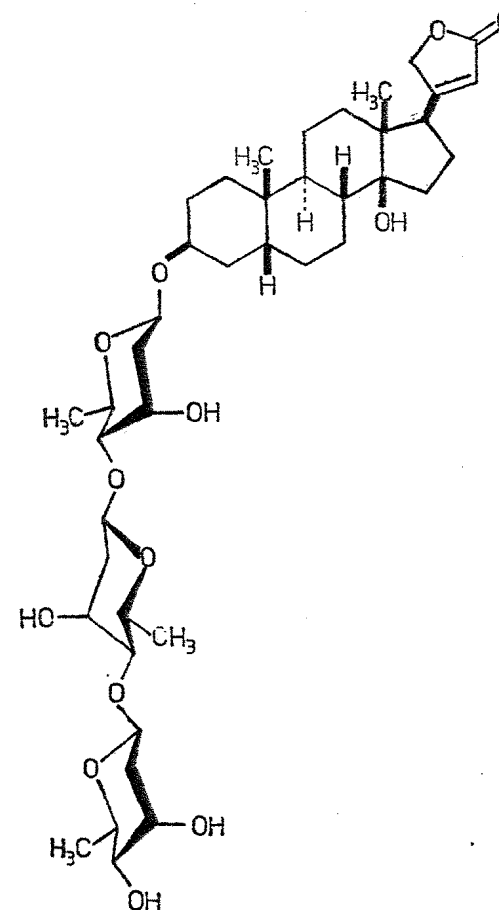
Conservare. În recipiente de capacitate mică, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Observație. Activitatea cardiotoxică a pulberii titrate se verifică anual.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Cardi tonic.

DIGITOXINUM

Digitoxină



$C_{41}H_{64}O_{13}$

M_r 765,0

Digitoxina este (3β, 5β)-3-[(O-2,6-didezoxi-β-D-ribo-hexopiranozil-(1→4)-O-2,6-didezoxi-β-D-ribo-hexopiranozil-(1→4)-2,6-didezoxi-β-D-ribo-hexopiranozil)oxi]-14-hidroxi-card-20(22)-enolid. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% glicozide cardiotonice exprimate în $C_{41}H_{64}O_{13}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în alcool, cloroform și metanol, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine“, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata digitoxinei (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— 1 mg digitoxină se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (*R*) și 0,05 ml clorură de fer (III) (*R*) 30 g/l și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația devine albastră.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$ pînă la $+19^\circ$ (1,5% m/V în cloroform *R*; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția preparată pentru dozarea 16-hidroxi-glicozidelor trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (*R*).

Soluție de impregnare: formamidă (*R*)-acetonă (*R*) (10 : 90).

Developant: xilen (*R*)-metiletilcetonă (*R*)-formamidă (*R*) (50 : 50 : 6).

Amestecul se agită într-o pîlnie de separare timp de 5 min, se lasă în repaus timp de 2 h, apoi se îndepărtează excesul de formamidă.

Soluții de aplicat:

Soluția *a*: digitoxină 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *b*: digitoxină (*s.r.*) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *c*: gitoxină (*s.r.*) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *d*: digitoxină (*s.r.*) 0,0010% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare, se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c* și *d*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție *a* (10 μg digitoxină);

b: 10 μl soluție *b* (10 μg digitoxină-*s.r.*);

c: 10 μl soluție *c* (0,2 μg gitoxină-*s.r.*);

d: 10 μl soluție *d* (0,1 μg digitoxină-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min.

După răcire, se pulverizează uniform cu acid tricloracetic și cloramină-soluție (*R*), se ține din nou la 115 °C timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare digitoxinei, cu *R_f* de aproximativ 0,65, mai pot să apară următoarele pete:

— o pată cu același *R_f*, de aproximativ 0,30, cu al petei gitoxinei din dreptul punctului *c*;

— cel mult încă două pete cu *R_f* mai mic decît al digitoxinei, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă pata digitoxinei din dreptul punctului *d* nu este vizibilă, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

16-Hidroxi-glicozide exprimate în gitoxină. Cel mult 2,0%.

50 mg digitoxină se dizolvă în 9 ml amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*) și se completează cu același amestec la 10 ml, într-un balon cotat. 1,0 ml din această soluție se aduce într-un balon cotat de 25 ml și se evaporă în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer, pînă la un volum de 0,3 — 0,4 ml. Se completează la 25 ml cu un amestec de volume egale de acid clorhidric (*R*) și glicerol (*R*) și se agită (soluția-probă). După 1 h, se determină absorbanta soluției la 352 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din volume egale de acid clorhidric (*R*) și glicerol (*R*). Absorbanta soluției-probă trebuie să fie cel mult egală cu absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 1,0 ml gitoxină (*s.r.*) 0,010% m/V în amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*).

Digitonină. 10 mg digitoxină se dizolvă în 2 ml alcool (*R*) și se adaugă 2 ml colesterol în alcool (*R*); soluția trebuie să rămînă limpede timp de 10 min.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,5%.

0,5 g digitoxină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g digitoxină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

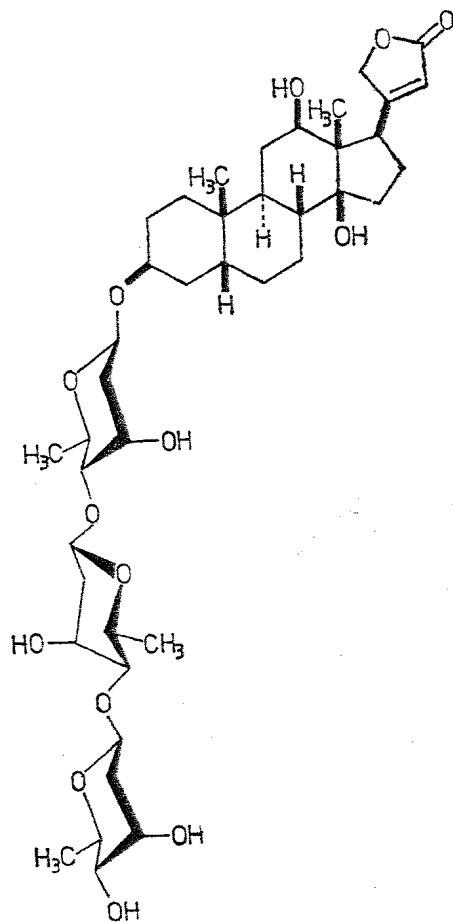
Dozare. 50 mg digitoxină se dizolvă în 45 ml alcool (*R*) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat. 2,0 ml soluție se diluează cu alcool (*R*) la 50 ml, într-un balon cotat. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*) proaspăt preparată într-un flacon cu dop rotat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluția-probă). După 30 min, se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml alcool (*R*) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5,0 ml digitoxină (*s.r.*) 0,0040% m/V în alcool (*R*) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*
Acțiune farmacologică și întrebuințări. Cardiotonic.

DIGOXINUM

Digoxină

C₄₁H₆₄O₁₄M_r 781,0

Digoxina este (3β, 5β, 12β)-3-[(O-2,6-didezoxi-β-D-ribo-hexopiranozil-(1 → 4)-O-2,6-didezoxi-β-D-ribo-hexopiranozil-(1 → 4)-2,6-didezoxi-β-D-ribo-hexopiranozil)oxi]-12,14-dihidroxi-card-20 (22)-enolid. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% glicozide cardiotonice exprimate în C₄₁H₆₄O₁₄ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în piridină, foarte puțin solubilă în alcool diluat și metanol, practic insolubilă în apă și cloroform (IX.C.1).

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine“, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata digoxinei (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— 1 mg digoxină se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (*R*) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*) și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația devine albastră.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$ până la $+13^\circ$ (2% m/V în piridină anhidră *R*; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția preparată pentru dozarea 16-hidroxi-glicozidelor trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (*R*).

Soluție de impregnare: formamidă (*R*)-acetonă (*R*) (10 : 90).

Developant: xilen (*R*)-metiletilcetonă (*R*)-formamidă (*R*) (50 : 50 : 6). Amestecul se agită într-o pîlnie de separare timp de 5 min, se lasă în repaus timp de 2 h, apoi se îndepărtează excesul de formamidă.

Soluții de aplicat:

Soluția a: digoxină 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția b: digoxină (*s.r.*) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția c: digoxină (*s.r.*) 0,0030% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția d: gitoxină (*s.r.*) 0,0040% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția e₁: digoxină (*s.r.*) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția e₂: digitoxină (*s.r.*) 0,0010% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare, se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c*, *d* și *e*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (10 μg digoxină);

b: 10 μl soluție b (10 μg digoxină-*s.r.*);

c: 10 μl soluție c (0,3 μg digoxină-*s.r.*);

d: 10 μl soluție d (0,4 μg gitoxină-*s.r.*);

e: 10 μl soluție e₁ (0,2 μg digoxină-*s.r.*) și 10 μl soluție e₂ (0,1 μg digitoxină-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă cu un curent de aer timp de 2 min. Se repetă dezvoltarea în același mod. Se scoate placa cromatografică și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min. După răcire se pulverizează uniform cu acid tricloracetic și cloramină-soluție (R), se ține din nou la 115 °C timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare digoxinei, cu Rf de aproximativ 0,29, mai pot să apară următoarele pete:

- o pată cu Rf de aproximativ 0,20 (diginatină);
- o pată cu Rf puțin mai mare decît al petei digoxinei, cu care poate fi unită; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digoxinei din dreptul punctului *c* (digoxigenin- mono- și bis-digitoxozidă);
- o pată cu același Rf, de aproximativ 0,43, cu al petei gitoxinei din dreptul punctului *d*;
- o pată cu același Rf, de aproximativ 0,75, cu al petei digitoxinei din dreptul punctului *e*; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digitoxinei;
- cel mult încă o pată, a cărei mărime și intensitate a fluorescenței nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digoxinei din dreptul punctului *e*, sau cel mult încă două pete cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă petele digoxinei și digitoxinei din dreptul punctului *e* nu sînt vizibile, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

16-Hidroxi-glicozide exprimate în gitoxină. Cel mult 4,0%.

50 mg digoxină se dizolvă în 9 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R) și se completează cu același amestec la 10 ml, într-un balon cotate. 1,0 ml din această soluție se aduce într-un balon cotate de 25 ml și se evaporă în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer, pînă la un volum de 0,3 – 0,4 ml. Se completează la 25 ml cu un amestec de volume egale de acid clorhidric (R) și glicerol (R) și se agită (soluția-probă). După 1 h, se determină absorbanta soluției la 352 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din volume egale de acid clorhidric (R) și glicerol (R). Absorbanta soluției-probă trebuie să fie cel mult egală cu absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 1,0 ml gitoxină (s.r.) 0,020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g digoxină se usucă pe pentoxid de fosfor (R), în vid, timp de 24 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g digoxină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg digoxină se dizolvă în 45 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate. 2,0 ml soluție se diluează

cu alcool (R) la 50 ml, într-un balon cotate. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (R) proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rotat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluția-probă). După 30 min, se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

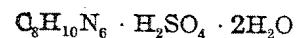
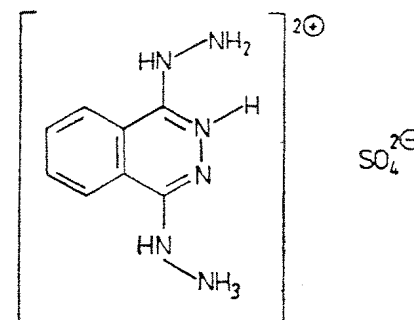
În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5,0 ml digoxină (s.r.) 0,0040% m/V în alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Cardiotonic.

DIHYDRALAZINI SULFAS

Sulfat de dihidralazină



*M*_r 324,3

Sulfatul de dihidralazină este sulfat de 1,4-dihidrazinofthalazină cu două molecule de apă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă prin încălzire la aproximativ 70 °C, puțin solubil în apă, practic insolubil în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g sulfat de dihidralazină se agită cu 20 ml apă timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% m/V prezintă un maxim la 312 nm (IX.C.24.1).

— 0,1 g sulfat de dihidralazină se dizolvă în 5 ml apă, încălzită la aproximativ 70 °C, se adaugă 0,15 ml benzaldehidă (R) și se agită energic; se formează un precipitat galben, voluminos.

— La 10 mg sulfat de dihidralazină se adaugă 5 ml apă și 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastră, care în decurs de 5 min devine violetă.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Punct de topire: 243 – 248 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. 0,5 g sulfat de dihidralazină nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Hidrazină. 1 ml soluție A se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate. La 2 ml din această soluție se adaugă 2 ml apă și 1 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă în alcool (R). Soluția se agită și se lasă în repaus timp de 20 min; colorația obținută nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon, preparată din 0,2 ml dicromat de potasiu 0,0167 mol/l și completată cu apă la 5 ml.

Pierdere prin uscare. Cel mult 14,0%.

0,5 g sulfat de dihidralazină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

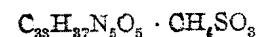
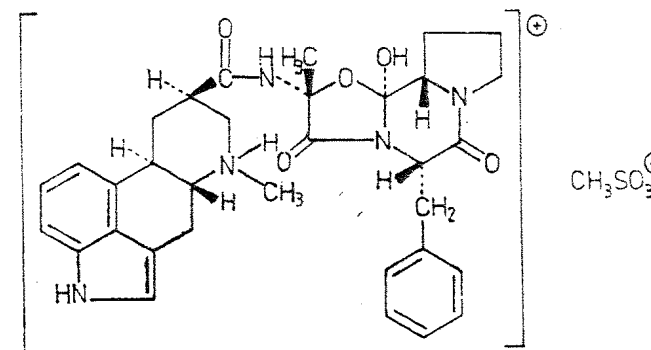
0,5 g sulfat de dihidralazină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g sulfat de dihidralazină se dizolvă în 150 ml apă, încălzită la aproximativ 70 °C, într-un balon cotate de 250 ml; se răcește și se completează cu apă la 250 ml. 50 ml din această soluție se aduc într-un flacon de 500 ml cu dop rotat, se adaugă 10 ml acid acetic 100 g/l (R), 150 ml apă și, sub continuă agitare, 50 ml iod 0,05 mol/l. Se lasă în repaus, la întuneric, timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 5 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, pînă la decolorare.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,003603 g $C_8H_{10}N_6 \cdot H_2SO_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Aceiune farmacologică și întrebuințări. Antihipertensiv.

DIHYDROERGOTAMINI MESYLAS**Metansulfonat de dihidroergotamină**

$$M_r 679,8$$

Metansulfonatul de dihidroergotamină este metansulfonat de (5'α)-9,10-dihidro-12'-hidroxi-2'-metil-5'-benzil-ergotaman-3',6',18-trionă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_3SO_3$ și cel puțin 13,8% și cel mult 14,8% CH_3SO_3 raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, alb-cenușie sau alb-rozie, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Foarte puțin solubil în apă și alcool (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu metansulfonat de dihidroergotamină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,005% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 279 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic“, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata metansulfonului de dihidroergotamină (s.r.) din dreptul punctului b.

— 1 mg metansulfonat de dihidroergotamină se dizolvă într-un amestec format din 5 ml acid acetic (R) și 5 ml acetat de etil (R). La 1 ml din această soluție se adaugă 1 ml acid sulfuric (R), sub agitare și răcire; apare o colorație albastră cu nuanță roșie. Se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); colorația devine albastru-violetă.

— 50 mg metansulfonat de dihidroergotamină se calcinează cu un amestec format din 0,25 g carbonat de sodiu anhidru (R) și 0,25 g carbonat de potasiu (R); după răcire se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se agită și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ până la -47° (1% m/V în piridină anhidră R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 50 mg metansulfonat de dihidroergotamină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat. Soluția trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,0 – 5,5 (0,25% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită) (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează repede și ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-alcoool (R) (90 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: metansulfonat de dihidroergotamină 0,50% m/V într-un amestec format din 10 volume cloroform (R), 10 volume metanol (R) și 1 volum amoniac concentrat (R);

Soluția b: metansulfonat de dihidroergotamină (s.r.) 0,50% m/V într-un amestec format din 10 volume cloroform (R), 10 volume metanol (R) și 1 volum amoniac concentrat (R);

Soluția c: metansulfonat de dihidroergotamină (s.r.) 0,0150% m/V într-un amestec format din 10 volume cloroform (R), 10 volume metanol (R) și 1 volum amoniac concentrat (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (50 μg metansulfonat de dihidroergotamină);

b: 10 μl soluție b (50 μg metansulfonat de dihidroergotamină-s.r.);

c: 10 μl soluție c (1,50 μg metansulfonat de dihidroergotamină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea dezvoltantului, placa cromatografică se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm, timp de cel mult 1 min.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, nu trebuie să apară nici o pată fluorescentă.

Placa cromatografică se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid clorhidric (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare metansulfonatului de dihidroergotamină, cu Rf de aproximativ 0,30, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare. Cel mult 4,0%.

0,2 g metansulfonat de dihidroergotamină se usucă la 100 °C, în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. Metansulfonat de dihidroergotamină. 0,2 g metansulfonat de dihidroergotamină se dizolvă în 16 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 16 ml anhidridă acetică (R), 16 ml dioxan (R) și 0,25 ml cristal violet

în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație albastru-verzuie.

1 ml acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03399 g $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4SO_3$.

Acid metansulfonic. 0,25 g metansulfonat de dihidroergotamină se dizolvă în 15 ml alcool (R), se adaugă 0,15 ml fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roșie.

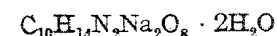
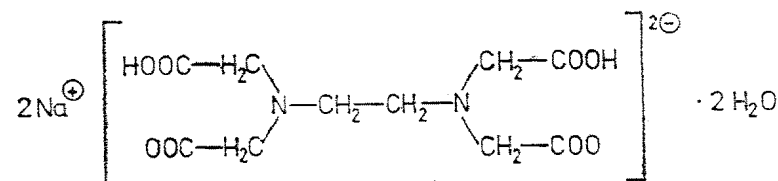
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,00961 g CH_4SO_3 .

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece. Venenum.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Blocant beta-adrenergic; stabilizant al tensiunii arteriale; antimigrenos.

DINATRII EDETAS

Edetat disodic



M_r 372,2

Edetatul disodic este sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic cu două molecule de apă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă și alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g edetat disodic se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu apă la 100 ml.

Identificare

– 2 g edetat disodic se dizolvă în 25 ml apă, se adaugă 6 ml soluție nitrat de plumb (II) 15 g/l (R) și se agită. Se adaugă 3 ml iodură de potasiu-soluție (R); nu trebuie să se formeze un precipitat galben. Amestecul se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R) la hîrtie de turnesol roșie (I) și se adaugă 3 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); nu trebuie să se formeze un precipitat.

— 0,5 g edetat disodic se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 0,5 ml clorură de calciu 200 g/l (R), se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R) la hîrtie de turnesol roșie (I), se adaugă 3 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); nu trebuie să se formeze un precipitat.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,0 — 5,5 (soluția A) (IX.C.22).

Fer. Cel mult 0,008%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion fer) (IX.C.13). Atît la soluția-probă, cît și la soluția-etalon se adaugă 0,5 g clorură de calciu (R) înainte de adăugarea de hexacianoferat (II) de potasiu (R).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Dozare. 0,3 g edetat disodic se dizolvă în 300 ml apă, se adaugă cîteva cristale de xilenoloranj (I) și se titrează cu nitrat de bismut 0,05 mol/l pînă la colorație roșu-violetă.

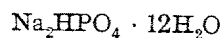
1 ml nitrat de bismut 0,05 mol/l corespunde la 0,01861 g $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Anticoagulant „in vitro”.

DINATRII HYDROGENOPHOSPHAS

Hidrogenofosfat de disodiu



M_r 358,1

Sinonime: fosfat monoacid de sodiu, fosfat disodic

Hidrogenofosfatul de disodiu conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$.

Descriere. Cristale incolor, cu gust slab sărat, răcoritor (IX.B); eflorescente.

La 35 °C se dizolvă în apa de cristalizare; la aer pierde cinci molecule de apă de cristalizare; la 130 °C devine anhidru.

Solubilitate. Solubil în 7 ml apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g hidrogenofosfat de disodiu se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

— La 3 ml soluție A se adaugă 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat galben, solubil în acid nitric (R) și amoniac concentrat (R).

— La 3 ml soluție A se adaugă 2 ml acid nitric (R), 3 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R) și se încălzește ușor; se formează un precipitat galben, solubil în amoniac concentrat (R) și în hidroxizi alcalini.

— Hidrogenofosfatul de disodiu colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 8,5 — 9,2 (2,0% m/V) (IX.C.22).

Arsen. 1,0 g hidrogenofosfat de disodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Carbonați. La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml acid clorhidric (R); nu trebuie să se producă efervescență.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,002%.

1,0 g hidrogenofosfat de disodiu se dizolvă în 7 ml apă, se completează cu același solvent la 10 ml și se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Fosfat terțiar. La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml timolftaleină-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în albastru.

Metale grele. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Săruri de amoniu. 1,0 g hidrogenofosfat de disodiu se dizolvă în 3 ml apă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și se încălzește; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Sulfati. Cel mult 0,1%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Dozare. 6 g hidrogenofosfat de disodiu se dizolvă în 100 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 5 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R), se răcește la 0 °C, se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 1 mol/l pînă la colorație portocalie.

1 ml acid clorhidric 1 mol/l corespunde la 0,3581 g $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Cînd se prescrie hidrogenofosfat de disodiu în amestec cu alte pulberi, se eliberează masa corespunzătoare de hidrogenofosfat de disodiu ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ M_r 178,0) obținut prin uscarea la 50 °C pînă la masă constantă a hidrogenofosfatului de disodiu cu 12 molecule de apă.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Laxativ; antiacid.

DINITROGENII OXYDUM

Oxid de dinitrogen

N₂OM_r 44,01*Sinonim: protoxid de nitrogen*Oxidul de dinitrogen conține cel puțin 97,0% V/V N₂O.**Descriere.** Gaz incolor, fără miros. Soluția apoasă are gust slab dulceag (IX.B).**Solubilitate.** Un volum de oxid de dinitrogen se dizolvă în aproximativ 1,5 volume de apă, la temperatura de 20 °C și la presiunea de 101,3 kPa (760 mmHg) (IX.C.1).**Identificare**

— Un bețișor de lemn incandescent, ținut într-un curent de oxid de dinitrogen, se reaprinde și arde cu flacără intensă.

— Se trece timp de 2 min un curent de oxid de dinitrogen prin 25 ml pirogalol-soluție slab alcalină (R); soluția nu trebuie să prezinte o colorație mai intensă decât colorația inițială.

Dacă nu se prevede altfel, în cadrul determinărilor se folosesc vase spălătoare, astfel alese încît tubul de intrare al oxidului de dinitrogen să aibă orificiul cu un diametru de 1 mm, să pătrundă 12 — 14 cm în soluția prevăzută și să rămână la 2 mm de fundul vasului. Timpul de trecere al unui litru de oxid de dinitrogen trebuie să fie de 15 min.

Volumul de gaz este măsurat într-un cilindru gradat, după trecerea prin vasul spălător, culegînd gazul sub apă, în prealabil saturată cu oxid de dinitrogen; se poate folosi și fluometrul de gaze care se etalonează astfel încît să corespundă unui debit de 4 l/h.

Volumele de oxid de dinitrogen luate în lucru se raportează la volumele de oxid de dinitrogen corespunzătoare la temperatura de 20 °C și la presiunea de 101,3 kPa (760 mmHg).

Aciditate-alkalinitate. La 400 ml apă se adaugă 0,3 ml roșu de metil-soluție (I) și 0,3 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția obținută se fierbe timp de 5 min și se răcește. 100 ml din această soluție se aduc într-un vas spălător (a) și cite 100 ml soluție se aduc în două flacoane-martor (b) și (c). În vasul spălător (a) se adaugă 0,2 ml acid clorhidric 0,01 mol/l și se trec 2 l oxid de dinitrogen; în flaconul-martor (b) se adaugă 0,4 ml acid clorhidric 0,01 mol/l. Soluția din vasul spălător (a) nu trebuie să fie mai intens colorată în roșu-portocaliu decât soluția din flaconul-martor (b) (aciditate) și nici mai intens colorată în galben-verzui decât soluția din flaconul-martor (c) (alkalinitate).**Dioxid de carbon.** Cel mult 0,03% V/V.

1 l oxid de dinitrogen se trece printr-un vas spălător, care conține 50 ml hidroxid de bariu-soluție (R) proaspăt filtrată; soluția nu trebuie să fie mai tulbure decât o probă-martor, preparată din 50 ml hidroxid de

bariu-soluție (R) proaspăt filtrată, la care se adaugă 1 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R) 1 g/l.

Halogeni, sulfură de hidrogen. 2 l oxid de dinitrogen se trec printr-un vas spălător, care conține 100 ml soluție preparată din 2 ml nitrat de argint 20 g/l (R), 0,5 ml acid nitric 100 g/l (R) și 200 ml apă; soluția nu trebuie să-și modifice aspectul față de o probă-martor.**Substanțe reducătoare.** a. 2 l oxid de dinitrogen se trec printr-un vas spălător, care conține 50 ml nitrat de diamargin (R); soluția nu trebuie să-și modifice aspectul față de o probă-martor.

— b. 2 l oxid de dinitrogen se trec printr-un vas spălător, care conține 0,2 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l în 100 ml apă. Soluția nu trebuie să-și modifice colorația față de o probă-martor.

Substanțe oxidante. 9 l oxid de dinitrogen se trec timp de 3 min printr-un vas spălător care conține 1 ml amidon-soluție (I), 15 ml iodură de potasiu (R) 0,05 g/l și 0,05 ml acid acetic (R); soluția trebuie să rămână incoloră. O eventuală colorație albastră nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei probe-martor (se folosește un vas spălător cu diametrul interior de 2,5 cm și cu înălțimea de 25 cm; orificiul tubului de barbotaie trebuie să fie de 5 mm diametru, iar distanța acestuia de fundul vasului trebuie să fie de 5 mm).**Apă.** Cel mult 0,001 g/6 l.

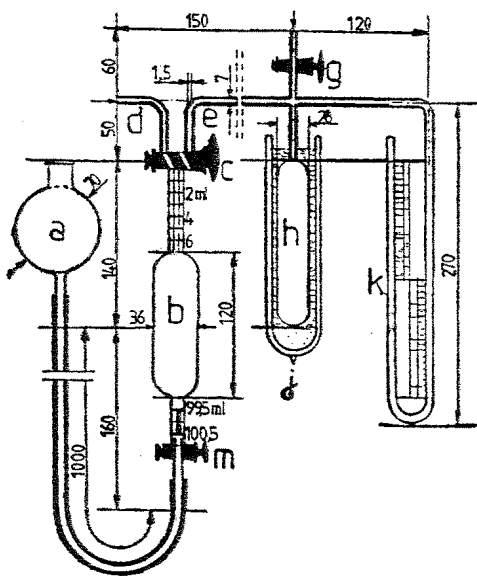
6 l oxid de dinitrogen se trec, timp de 15 min, printr-un tub de uscare de cel puțin 10 cm lungime, umplut cu clorură de calciu anhidră (R) și prin care, în prealabil, s-au trecut 100 ml oxid de dinitrogen; creșterea masei trebuie să fie de cel mult 1 mg.

Dozare. Se folosește un aparat alcătuit dintr-un rezervor cu mercur (a) legat printr-un tub de cauciuc de o biuretă de gaze formată din biureta de gaze propriu-zisă (b), robinetele (m), (c) și tuburile capilare (d) și (e). Biureta de gaze (b) se unește, prin intermediul capilarului prevăzut cu patru brațe și cu un robinet (g), de recipientul de condensare (h) și de manometrul cu mercur (k). Recipientul de condensare (h), confecționat din sticlă termorezistentă, are un volum de aproximativ 60 ml și este cufundat în vasul Dewar (j).

Recipientul de condensare (h) se introduce în aerul lichid din vasul Dewar (j), astfel încît nivelul aerului lichid să depășească cu cîteva milimetri partea superioară a recipientului. Robinetul cu două căi (c) se închide și se face vid prin robinetul (g), pînă la obținerea unei presiuni de aproximativ 6,6 kPa (aproximativ 50 mmHg). Robinetul (g) se închide și se notează presiunea — p — arătată de manometrul (k). Rezervorul cu mercur (a) se ridică cu cîteva centimetri deasupra aparatului. Robinetul (m) se deschide, apoi se deschide robinetul (c) către tubul capilar (d). După umplerea în întregime cu mercur a biuretei de gaze (b) și a tubului capilar (d), robinetul (c) se închide. La recipientul de oxid de dinitrogen, menținut în poziție verticală, se atașează un tub de cauciuc rezistent și, timp de 1 min, se lasă să treacă curentul de gaz în atmosferă, apoi se face legătura tubului de cauciuc la biureta de gaze (b), prin tubul capilar (d), concomitent cu

închiderea robinetului de la reductorul de presiune al recipientului cu oxid de dinitrogen de analizat. Rezervorul cu mercur (a) se coboară la câțiva centimetri deasupra nivelului inferior al biuretei de gaze (b) și se deschide imediat robinetul (c), către tubul capilar (d), concomitent cu deschiderea robinetului de la reductorul de presiune al recipientului cu oxid de dinitrogen de analizat. Viteza de pătrundere a gazului în biuretă se reglează cu ajutorul robinetului de la reductorul de presiune. În momentul când mercurul ajunge la diviziunea 100 a biuretei de gaze (b) se închide robinetul (m). Se închide robinetul (c), se deconectează tubul de cauciuc și se egalează presiunea din biuretă cu cea atmosferică, prin deschiderea treptată a robinetului (c), urmată de închiderea rapidă a acestuia. Se controlează ca presiunea — p — să rămână neschimbată, se ridică rezervorul cu mercur (a), se deschide cu atenție robinetul (c) către recipientul de condensare (h) și după stabilirea nivelului mercurului din manometru se deschide robinetul (m); după ce mercurul urcă în biuretă pînă la robinetul (c) se închide robinetul (m). Rezervorul cu mercur (a) se coboară mult sub nivelul aparatului și se deschide robinetul (m), timp în care mercurul coboară spre rezervorul (a), avînd grijă să se închidă robinetul (m) în momentul cînd manometrul (k) arată presiunea inițială — p —. Robinetul (c) se închide, se deschide robinetul (m) și se ridică rezervorul cu mercur (a) pînă la egalizarea nivelelor de mercur.

Concentrația în oxid de dinitrogen a probei de analizat (%V/V) se obține din diferența dintre 100 și numărul de mililitri de gaz necondensat citit la partea superioară a biuretei. Volumul de gaz necondensat trebuie să fie de cel mult 3,0 ml, ceea ce corespunde unui conținut de cel puțin 97,0% V/V N₂O.



Aparat pentru dozarea oxidului de dinitrogen.

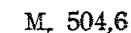
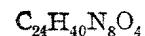
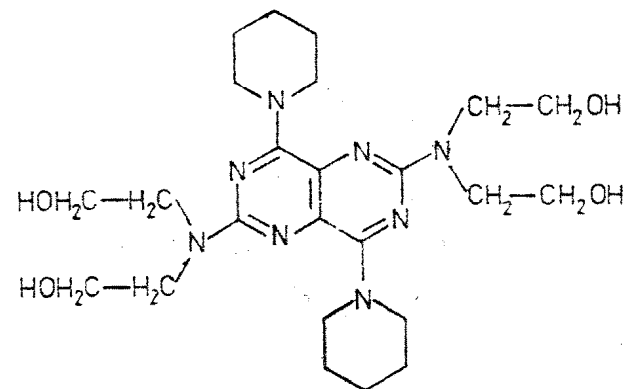
Conservare. În recipiente metalice, sub presiune, verificate în conformitate cu normativele de stat în vigoare, vopsite în albastru și prevăzute cu o cruce de culoare roșie pe fond alb. Recipientele se păstrează la loc răcoros.

Observație. La manipularea recipientelor trebuie evitată folosirea oricărui produs gras pentru ungerea pieselor care vin în contact cu gazul.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Anestezic general.

DIPYRIDAMOLUM

Dipiridamol



Dipiridamolul este 2,6-bis(diethylamino)-4,8-dipiperidino-pirimido-[5,4-d]pirimidină. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% C₂₄H₄₀N₈O₄ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform, solubil în alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu dipiridamol (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă două maxime: la 238 nm și la 283 nm (IX.C.24.1).

— 2 mg dipiridamol se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă, care la adăugarea de 0,15 ml acid nitric (R) devine roșu-violetă

— 10 mg dipiridamol se dizolvă în 5 ml metanol (*R*); soluția prezintă o colorație galben-verzuie, cu fluorescență verde.

Punct de topire: 164 — 168 °C (IX.C.10).

Cloruri, clor legat organic. Cel mult 0,2%.

0,125 g dipiridamol se calcinează timp de 10 min cu 0,5 g hidrogenocarbonat de sodiu (*R*); după răcire, reziduul se dizolvă în 3 ml acid nitric 100 g/l (*R*) și se filtrează. Soluția filtrată se diluează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat. 2 ml soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Compuși pirimido-pirimidiniei. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: acetonă (*R*).

Soluții de aplicat:

Soluția a: dipiridamol 2,0% m/V în metanol (*R*);

Soluția b: dipiridamol 0,010% m/V în metanol (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (200 μg dipiridamol);

b: 10 μl soluție b (1 μg dipiridamol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 17 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu o soluție preparată astfel: 1 g iod (*R*) și 3 g iodură de potasiu (*R*) se dizolvă în 10 ml alcool (*R*), se adaugă 20 ml acid sulfuric 1 mol/l și se completează cu apă la 100 ml. După pulverizare, placa cromatografică se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare dipiridamolului, de culoare brună, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g dipiridamol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g dipiridamol se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g dipiridamol se dizolvă în 70 ml metanol (*R*) și se titrează potențimetric cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la primul salt de potențial, folosind electrozi de sticlă și de calomel saturat (IX.C.23).

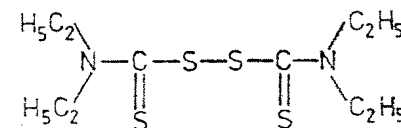
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,05046 g $C_{24}H_{40}N_8O_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Ațiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos; antiagregant plachetar.

DISULFIRAMUM

Disulfiram



$C_{10}H_{20}N_2S_4$

M_r 296,5

Disulfiramul este disulfură de bis-(diethyltiocarbamoil). Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{20}N_2S_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină alb-gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în benzen, cloroform și eter, puțin solubil în alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Soluția A. La 1,0 g disulfiram se adaugă 50 ml apă și se încălzește la aproximativ 75 °C timp de 5 min, agitînd din cînd în cînd; după răcire se filtrează și se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Soluția B. 0,50 g disulfiram se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 5 ml alcool (*R*).

Identificare

— 0,5 ml soluție B se diluează cu alcool (*R*) la 5 ml și se adaugă 0,5 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (*R*); apare o colorație galbenă care devine verde.

— 0,5 ml soluție B se diluează cu alcool (*R*) la 5 ml și se adaugă 1 ml cianură de potasiu (*R*) 10 g/l, proaspăt preparată (atenție!); apare o colorație galbenă care devine verde.

— 0,1 g disulfiram se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (*R*) și se încălzește pînă la topire; se formează diethylamină, cu miros carac-

teristic și se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I). La reziduu se adaugă 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește; se degajează hidrogen sulfurat, cu miros caracteristic. Soluția se filtrează și se adaugă 2 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

Punct de topire: 70 – 72 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția B trebuie să fie limpede. Colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cupru-E.c., 0,25 ml cobalt-E.c., 2,0 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămînă incoloră. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Arsen. Cel mult 0,0002%.

2,5 g disulfiram se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedeu II” (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,015%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfati (IX.C.13).

Substanțe insolubile în cloroform. 1,0 g disulfiram se dizolvă în 5 ml cloroform (R); soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g disulfiram se usucă într-un exsicator cu acid sulfuric (R) timp de 24 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g disulfiram se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,45 g disulfiram se dizolvă în 20 ml acetonă (R), se adaugă 5 ml nitrat de potasiu (R) 20 g/l și se titrează potențiomtric cu nitrat de argint 0,1 mol/l, folosind electrozi de argint și de calomel saturat (IX.C.23).

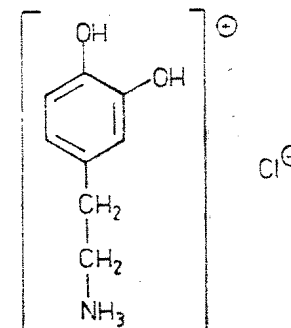
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,0593 g $C_{10}H_{20}N_2S_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Blocant al metabolizării alcoolului, folosit în tratamentul alcoolismului cronic.

DOPAMINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de dopamină



$C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$

M_r 189,6

Clorhidratul de dopamină este clorhidrat de 2-(3,4-dihidroxifenil)-etilamină. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de dopamină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,004% m/V în disulfid de sodiu (R) 1 g/l prezintă un maxim la 280 nm (IX.C.24.1).

— 10 mg clorhidrat de dopamină se dizolvă în 2 ml apă și se adaugă 0,5 ml clorură de fer (III) (R) 50 g/l; apare o colorație verde.

— 20 mg clorhidrat de dopamină se dizolvă în 1 ml apă, se adaugă 0,2 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Aspectul soluției. 10 ml soluție 4% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 3,0 – 5,5 (4% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

0,5 g clorhidrat de dopamină se dizolvă în 5 ml apă, se completează la 10 ml cu același solvent și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R)-acid acetic 300 g/l (R) (13:9:4).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de dopamină 3,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: clorhidrat de dopamină (s.r.) 0,030% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (300 μg clorhidrat de dopamină);

b: 10 μl soluție b (3 μg clorhidrat de dopamină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu un amestec format din volume egale de clorură de fer (III) (R) 50 g/l și hexacianoferat (III) de potasiu 50 g/l (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lîngă pata principală, nu trebuie să apară mai mult de trei pete; mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g clorhidrat de dopamină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de dopamină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

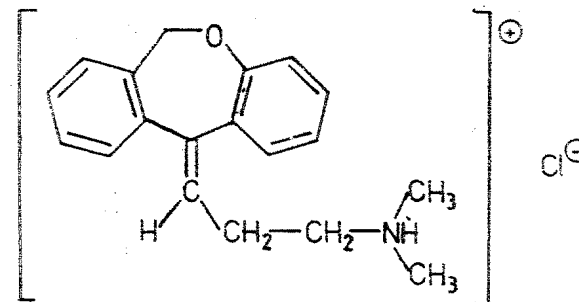
Dozare. 0,2 g clorhidrat de dopamină se dizolvă în 70 ml acid acetic (R) și 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), se adaugă 0,1 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație verde.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,001896 g C₈H₁₁NO₂ · HCl.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

DOXEPINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de doxepină



C₁₉H₂₁NO · HCl

M_r 315,8

Clorhidratul de doxepină este un amestec de izomeri cis și trans ai clorhidratului de 3-dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)iliden-N,N-dimetilpropilamină. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% C₁₉H₂₁NO · HCl raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, aproape fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool, apă și cloroform, puțin solubil în acetonă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de doxepină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,004% m/V în acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R), determinat în cuvă de 2 cm, prezintă un maxim la 297 nm (IX.C.24.1).

— La 5 mg clorhidrat de doxepină se adaugă, pe o sticlă de ceas, 0,1 – 0,15 ml acid nitric (R); apare o colorație roșie.

— 50 mg clorhidrat de doxepină se dizolvă în 2 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint (R) 50 g/l; se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 185 – 191 °C (IX.C.10).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Izomer cis: 13,0 – 18,5%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie de gaze“ (IX.C.26.3).

Se folosește o soluție 0,5% m/V în metanol (R), o coloană de sticlă cu o lungime de 1,5 m și diametrul interior de 3 mm, umplută cu cianopropil-metilfenilmetil silicon fluid (OV 225) 3% m/m pe diatomit, spălat cu acid și silanizat (Chromosorb W, HP" 80 — 100 mesh). Temperatura coloanei este de 200 °C, temperatura camerei de evaporare este de 260 °C, temperatura detectorului este de 280 °C. Se folosește detector de ionizare cu flacăra, gazul purtător este nitrogen (R), cu un debit de 30 — 35 ml/min, iar volumul injectat este de 2 μl.

Pe cromatograma obținută în aceste condiții, vârful cis-doxepinei apare imediat înaintea vârfului principal al trans-doxepinei.

Suprafața vârfului datorat cis-doxepinei trebuie să fie de cel puțin 13,0% și de cel mult 18,5% din suprafața totală a celor două virfuri datorate cis-doxepinei și trans-doxepinei.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de doxepină se usucă la 105 °C pină la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g clorhidrat de doxepină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX. C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de doxepină se dizolvă în 50 ml acetonă (R), se adaugă 8 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 1,5 ml metiloranj (I) soluție saturată în acetonă (R) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru (R) pină la colorație roșu-purpurie.

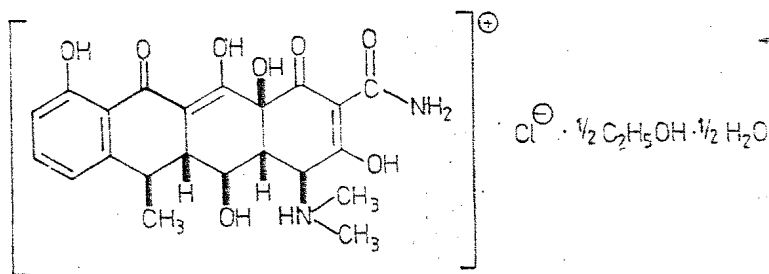
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03158 g $C_{10}H_{21}NO \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidepresiv.

DOXYCYCLINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de doxiciclină



$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl \cdot 1/2 C_2H_5OH \cdot 1/2 H_2O$

M, 512,9

Clorhidratul de doxiciclină este clorhidrat de (4S, 4aR, 5S, 5aR, 6R, 12a.S)-4-dimetilamino-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octahidro-3, 5, 10, 12, 12a-

-pentahidroxi-6-metil-1, 11-dioxo-2-naftacen-carboxamidă cu o jumătate moleculă de alcool și o jumătate moleculă de apă.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 822 U.I. doxiciclină ($C_{22}H_{24}N_2O_8$)/mg.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă și metanol, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini, în care se inactivează în timp.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic“, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata, corespunzătoare clorhidratului de doxiciclină (e.n.), din dreptul punctului b.

— La 0,5 mg clorhidrat de doxiciclină se adaugă 2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă.

— 50 mg clorhidrat de doxiciclină se dizolvă în 5 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Absorbția luminii. 0,1 g clorhidrat de doxiciclină se dizolvă în 10 ml amestec format din 1 volum acid clorhidric 1 mol/l și 99 volume metanol (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu același amestec de solvenți la 100 ml, într-un balon cotat. Absorbanța soluției determinată la 349 nm, în cel mult 1 h de la prepararea acesteia, folosind ca lichid de compensare un amestec format din 1 volum acid clorhidric 1 mol/l și 99 volume metanol (R), trebuie să fie cuprinsă între 0,28 și 0,31 (IX.C.24.1).

Impurități absorbante de lumină. 1 g clorhidrat de doxiciclină se dizolvă în 10 ml amestec format din 1 volum acid clorhidric 1 mol/l și 99 volume metanol (R) și se completează cu același amestec de solvenți la 100 ml, într-un balon cotat. Absorbanța soluției, determinată la 490 nm, folosind ca lichid de compensare, un amestec format din 1 volum acid clorhidric 1 mol/l și 99 volume metanol (R), trebuie să fie de cel mult 0,12 (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic. Metaciclină, cel mult 2,0%; oxitetraciclină, cel mult 1,0%; 6-epidoxiciclină, cel mult 2,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur H (R).

Pregătirea plăcii. Pe placa cromatografică (10 × 20 cm) se aplică o suspensie omogenă preparată din 2 g kieselgur H (R) și 4 ml edetat disodic (R) 50 g/l, al cărui pH a fost ajustat la 7,5 cu hidroxid de sodiu (R) 5 mol/l. Placa cromatografică se usucă la aer timp de 1 h, apoi se ține în etuvă la 105 °C timp de 1 h.

Developant: apă-acetat de etil (R)-acetonă (R) (3 : 10 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : clorhidrat de doxiciclină 0,50% m/V în metanol (R);

Soluția b : clorhidrat de doxiciclină (e.n.) 0,50% m/V în metanol (R);

Soluția c: clorhidrat de oxitetraclină (*e.n.*) 0,0050% m/V în metanol (R);

Soluția d: clorhidrat de metaciclina (*s.r.*) 0,010% m/V în metanol (R);

Soluția e: clorhidrat de 6-epidoxiciclina (*s.r.*) 0,010% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c*, *d* și *e*, se aplică soluțiile:

a: 2,5 μl soluție a (12,5 μg clorhidrat de doxiciclina);

b: 2,5 μl soluție b (12,5 μg clorhidrat de doxiciclina-*e.n.*);

c: 2,5 μl soluție c (0,125 μg clorhidrat de oxitetraclina-*e.n.*);

d: 2,5 μl soluție d (0,25 μg clorhidrat de metaciclina-*s.r.*);

e: 2,5 μl soluție e (0,25 μg clorhidrat de 6-epidoxiciclina-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se ține în etuvă la 100 °C timp de 3 min. După răcire, placa cromatografică se expune vaporilor de amoniac și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de doxiciclina, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea fluorescenței acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petelor corespunzătoare din dreptul punctelor *c*, *d* și *e*.

Sulf. Cel mult 0,1%.

Se procedează conform prevederilor de la „Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic-Combustie în oxigen“ (IX.C.21), luând în lucru 0,1 g clorhidrat de doxiciclina, folosind un balon cu capacitatea de 1 000 ml și ca lichid absorbant 40 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l. După combustie se spală dopul port-probă cu 20 ml apă și conținutul flaconului se aduce cantitativ într-o capsulă, se adaugă 1 ml acid nitric (R) și se evaporă la siccitate. Reziduul obținut, dizolvat în apă și completat cu același solvent la 10 ml, nu trebuie să conțină mai mult sulfat decât o soluție-etalon preparată din 0,63 ml acid sulfuric 0,005 mol/l și apă la 10 ml, procedând conform prevederilor de la „Controlul limitei de sulfati“ (IX.C.13).

Alcool: 4,3 — 6,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie de gaze“ (IX.C.26.3), folosind următoarele soluții:

— clorhidrat de doxiciclina 1,0% m/V în apă;

— alcool absolut 0,050% V/V în apă.

Se folosește o coloană de sticlă cu lungimea de 2 m și diametrul interior de 3 mm, umplută cu Carbowax 20 M 8% pe Chromosorb W „HP“ (80 — 100 mesh). Temperatura coloanei este de 130 °C, temperatura camerei de evaporare este de 160 °C, temperatura detectorului (FID) este de 250 °C. Gazul purtător este nitrogen (R) cu un debit de 25 — 30 ml/min, iar volumul injectat este de 1 μl.

Se calculează concențrația în alcool % m/m, fie din suprafața ariei de sub pic, fie folosind un standard-intern (1-propanol).

Apă: 1,4 — 2,8%.

0,5 g clorhidrat de doxiciclina se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,4%.

0,5 g clorhidrat de doxiciclina se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține clorhidrat de doxiciclina 5 mg/ml.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține clorhidrat de doxiciclina 7,5 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică aprotogenă (R).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține clorhidrat de doxiciclina 2 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă.

Sterilitate. Clorhidratul de doxiciclina trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

Observație. *Impuritățile hipotensive, impuritățile pirogene și sterilitatea se determină numai în cazul clorhidratului de doxiciclina care se administrează pe cale parenterală.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antibiotic.

EMULSIONES

Emulsii

Emulsiile sînt preparate farmaceutice lichide, mai mult sau mai puțin viscoase, constituite dintr-un sistem dispers, format din două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul unor emulgatori și destinate administrării interne sau externe.

Emulsiile pot fi: emulsii ulei în apă și emulsii apă în ulei. Pentru administrarea internă se folosesc numai emulsiile ulei în apă.

Emulsiile în compoziția cărora intră săpunuri sau alte substanțe cu acțiune emolientă, analgezică sau revulsivă și care sînt destinate aplicării pe piele se numesc *linimente*.

Preparare. Emulgatorul se dizolvă în faza externă și în aceasta se dispersează, printr-o metodă adecvată, faza internă; emulsia formată se completează cu faza externă la masa prevăzută (m/m). În fiecare din cele două faze se pot dizolva una sau mai multe substanțe active.

La preparare se pot folosi și *substanțe auxiliare* (de ex. stabilizanți, agenți pentru creșterea viscozității, conservanți antimicrobieni potriviți). Emulsiile destinate administrării interne pot conține agenți pentru corectarea gustului și a mirosului.

Dacă în prescripția medicală se prevede ca vehicul emulsia uleioasă (*Emulsio oleosa*), aceasta se prepară prin triturarea la mojar a 10 părți ulei de floarea-soarelui cu 5 părți gumă arabică deenzimată pulverizată și 7,5 părți apă. După formarea emulsiei primare, se adaugă, treptat și în porțiuni mici, apă pînă la 100 părți.

Descriere. Emulsiile au aspect lăptos și omogen. Culoarea, mirosul și gustul sînt caracteristice componentelor. Diluate cu faza externă, în porție de 1:10, emulsiile trebuie să rămînă omogene (examinare cu lupa 4,5 ×).

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de valoarea declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pînă la 25 g	±5%
25 g pînă la 50 g	±3%
50 g pînă la 500 g	±2%

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

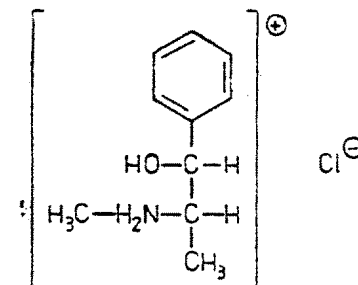
Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pînă la 0,1%	±7,5%
0,1% pînă la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Conservare. În recipiente bine închise, la 8 – 15 °C.

Observație. Pe etichetele recipientelor care conțin emulsii trebuie să se menționeze „A se agita înainte de administrare“.

EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de efedrină

 $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ M_r 201,7

Clorhidratul de efedrină este clorhidrat de (1R, 2S)-1-fenil-2-(metilamino)-1-propanol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale aciculare incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în alcool, foarte greu solubil în cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de efedrină se dizolvă în 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,5 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); soluția se colorează în albastru-violet. Se adaugă 2 ml eter (R) și se agită; stratul eteric se colorează în roșu-violet, iar stratul apos în albastru.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,3 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l și se încălzește la fierbere; se formează benzaldehidă, cu miros caracteristic și se degajează vapori de metilamină care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 217 – 220 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$ pînă la -36° (5% m/V în apă; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); dacă se obține o colorație galbenă, aceasta trebuie să

devină roșie la adăugarea de cel mult 0,1 ml acid sulfuric 0,01 mol/l. Dacă se obține o colorație roșie, aceasta trebuie să devină galbenă la adăugarea de cel mult 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l.

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfai. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfai (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 50 mg clorhidrat de efedrină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de efedrină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de efedrină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de efedrină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 30 ml acid acetic anhidru (R) și 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), se adaugă galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

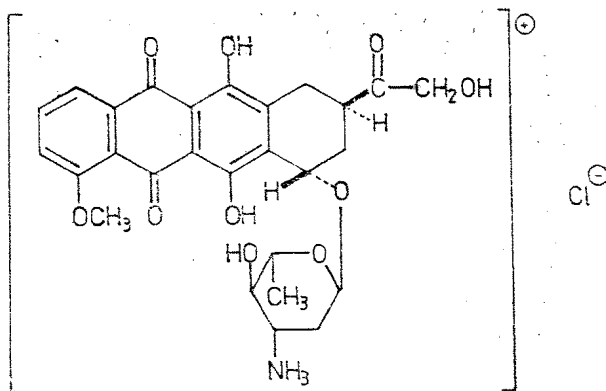
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02017 g $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Simpatomimetic, folosit ca antiasmatic.

4'-EPIDOXORUBICINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de 4'-epidoxorubicină



M_r 580,0

Clorhidratul de 4'-epidoxorubicină este clorhidrat de (7S, 9S)-9-hidroxiacetil-4-metoxi-7, 8, 9, 10-tetrahidro-6, 7, 8, 11-tetrahidroxi-7-0-(2, 3, 6-trideoxi-3-amino- α -L-arabino-hexopiranozil)-5, 12-naftacendionă. Conține cel puțin 94,0% $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină roșu-portocalie (IX.B.)

Solubilitate. Puțin solubil în apă, greu solubil în alcool (IX.C.1).

Identificare. Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de 4'-epidoxorubicină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

$pH = 4,0 - 6,0$ (0,5% m/V) (IX.C.22).

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,2 g clorhidrat de 4'-epidoxorubicină se usucă la 80 °C, în vid, timp de 30 min (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de 4'-epidoxorubicină se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține clorhidrat de 4'-epidoxorubicină 2,25 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică apirogenă (R).

Sterilitate. Clorhidratul de 4'-epidoxorubicină trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. 50 mg clorhidrat de 4'-epidoxorubicină se dizolvă în 20 ml acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R) și se completează cu același solvent la 500 ml, într-un balon cotate. 5,0 ml soluție se diluează cu acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta soluției la 495 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 495 \text{ nm} = 223.$$

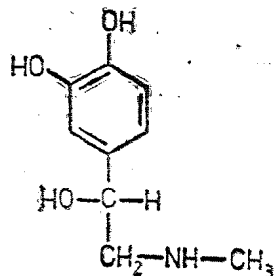
Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 30 °C. *Separandum.*

Observație. Se recomandă să se evite contactul pielii sau al mucoaselor cu pulberea sau cu soluția de clorhidrat de 4'-epidoxorubicină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Citostatic.

EPINEPHRINUM

Epinefrină

 $C_9H_{13}NO_3$ M_r 183,28

Simonim: adrenalină

Epinefrina este (R)-1-(3, 4-dihidroxifenil)-2-(metilamino)etanol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_9H_{13}NO_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (toxic) (IX.B).

La aer și la lumină se colorează.

Solubilitate. Foarte greu solubilă în apă, practic insolubilă în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții diluate de acizi minerali și de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 0,5 g epinefrină se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 0,5 mol/l și se completează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 279 nm (IX.C.24.1).

— 0,2 ml soluție A se diluează cu 4 ml apă și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde. Se adaugă 0,1 ml amoniac 100 g/l (R); colorația devine roșu-violacee.

— 0,1 ml soluție A se diluează cu 4 ml apă și se adaugă 1 ml iod 0,05 mol/l. După 2 min se adaugă 2 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l; apare o colorație roșie (deosebire de norepinefrină).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -50^\circ$ până la -53° (4% m/V în acid clorhidric 1 mol/l; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 5 ml soluție A proaspăt preparată trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,15 ml cobalt-E.c., 0,15 ml cupru-E.c., 0,55 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 5 ml (IX.C.2).

Adrenalonă. 5 ml soluție A se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. Absorbanța soluției la 310 nm trebuie să fie de cel mult 0,17 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g epinefrină se usucă într-un exsicator cu silicagel (R), în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g epinefrină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g epinefrină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ $50^\circ C$, în 50 ml acid acetic anhidru (R). După răcire se adaugă cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01832 g $C_9H_{13}NO_3$.

Conservare. În recipiente închise etanș, sub nitrogen, ferit de lumină. *Venenum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Simpatomimetic.

EQUISETI HERBA

Coadă calului

Tulpina sterilă a plantei *Equisetum arvense* L. (*Equisetaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 20,0% substanțe solubile.

Descriere. Caractere macroscopice. Tulpini lungi de 20 – 50 cm, articulate și ramificate, aspre, fistuloase, verde-cenușii cu internoduri prevăzute cu 6 – 19 striaii longitudinale adânci; ramuri verticilate, simple, lipsite de lacună centrală, cu patru coaste proeminente. Nodurile tulpinilor prezintă frunze mici, verzi, transformate, concrescute în teci cilindrice, lungi de 5 – 12 mm, adânc divizate în dinți, de culoare brună, cu marginea mai deschisă, al căror număr corespunde cu al striaiiilor de pe tulpină.

Fără miros și fără gust (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a tulpinii prezintă un contur circular cu carene corespunzătoare striaiiilor. Epiderma silicificată, prevăzută cu stomate de tip paracitic, este urmată de o zonă fibroasă silicificată, mai dezvoltată în regiunea carenelor și continuată de un parenchim asimilator. În dreptul valeculilor se află un colenchim cu lacune valedulare. După endodermul circular se observă, în dreptul carenelor, fascicule conducătoare colaterale care înconjură lacunele carenale. Centrul secțiunii prezintă o lacună.

Secțiunea transversală a ramurii prezintă un contur tetragonal și este lipsită de lacună centrală (IX.D.2).

Equisetum palustre L. (toxic). Nu se admite prezența tulpinilor cu 6 – 8 striții și a ramurilor cu cinci coaste și lacună centrală.

Părți din aceeași plantă. Fragmente decolorate sau brunificate, cel mult 3,0%; tulpini fertile brune terminate cu spic sporifer, lipsă (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 2,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 12,0% (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 20,0%.

1 g produs se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 6,0% (IX.C.17).

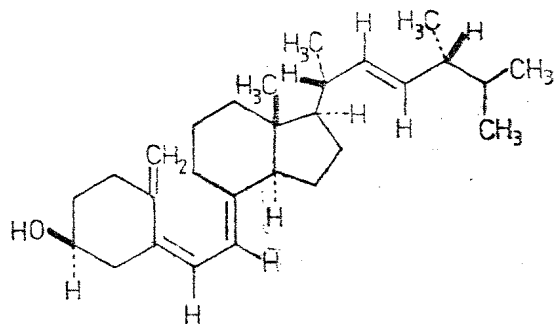
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale” (IX.D.8), luînd în lucru pulbere de coada calului (I) și apă ca solvent.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Ațiune farmacologică și întrebuințări. Diuretic.

ERGOCALCIFEROLUM

Ergocalciferol



$C_{28}H_{44}O$

M_r 396,7

Sinonime: vitamină D_2 , calciferol

Ergocalciferolul este (3 β , 5Z, 7E, 22E)-9, 10-secoergosta-5, 7, 10(19), 22-tetraen-3-ol. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{28}H_{44}O$.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros și fără gust (IX.B).

La aer și la lumină se descompune.

Solubilitate. Solubil în 1,5 ml cloroform, în 1,5 ml eter, în 100 ml uleiuri grase, solubil în acetona, alcool, dioxan și metanol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu ergocalciferol (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 5 mg ergocalciferol se dizolvă în 1 ml cloroform (*R*) și se adaugă 4 ml clorură de stibiu (III) în cloroform-soluție saturată (*R*); apare o colorație galben-portocalie.

— 1 mg ergocalciferol se dizolvă în 1 ml alcool (*R*) și se adaugă 0,1 ml apă. Se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei 1 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a celor două lichide apare o colorație portocalie, care devine roșie (deosebire de colecalciferol).

— 5 mg ergocalciferol se dizolvă în 5 ml cloroform (*R*), se adaugă 1 ml anhidridă acetică (*R*) și 0,25 ml acid sulfuric (*R*); apare o colorație roșie, care devine repede violet-albăstruie și apoi verde.

Punct de topire: 115 – 118 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +102^\circ$ pînă la $+108^\circ$ (1,5% m/V în alcool (*R*)) (IX.C.4).

Determinarea se efectuează în cel mult 30 min de la prepararea soluției.

Ergosterol. 20 mg ergocalciferol se dizolvă în 2 ml alcool (*R*), se adaugă 2 ml digitonină în alcool (*R*) și se lasă în repaus timp de 18 h într-un flacon închis; nu trebuie să se formeze un precipitat.

Dozare. 50 mg ergocalciferol se dizolvă în 50 ml alcool absolut (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (*R*) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 265 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 265 nm = 470.

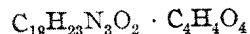
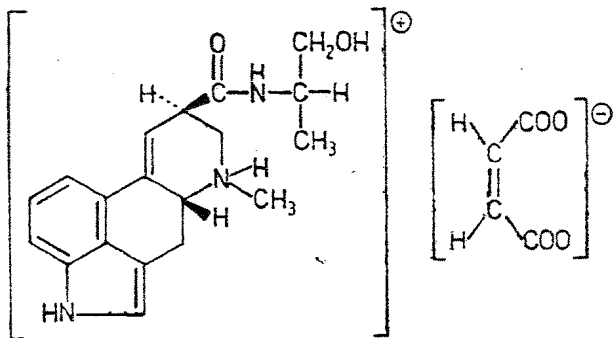
Conservare. În recipiente bine închise, sub nitrogen, ferit de lumină, la rece. *Separandum.*

Observație. 1 mg ergocalciferol corespunde la 40 000 U.I.

Ațiune farmacologică și întrebuințări. Prevenirea rahitismului; tratamentul rahitismului, osteomalaciei și hipoparatiroidismului.

ERGOMETRINI HYDROGENOMALEAS

Hidrogenomaleat de ergometrină


 M_r 441,5

Sinonim: maleat de ergonovină

Hidrogenomaleatul de ergometrină este hidrogenomaleat de 9, 10-didehidro-N[(S)-2-hidroxi-1-metil-etil]-6-metil-ergolin-8 β -carboxamidă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% hidrogenomaleat de ergometrină raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau foarte slab cenușie, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în apă, foarte puțin solubil în alcool, practic insolubil în clorofom și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,250 g hidrogenomaleat de ergometrină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu hidrogenomaleat de ergometrină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,003% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 311 nm și un minim între 265 nm și 272 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata hidrogenomaleatului de ergometrină (s.r.) din dreptul punctului b.

— 1 mg hidrogenomaleat de ergometrină se dizolvă într-un amestec format din 5 ml acid acetic (R) și 5 ml acetat de etil (R). La 1 ml din această soluție se adaugă 1 ml acid sulfuric (R), sub agitare și răcire; apare o colo-

rație albastră, cu nuanță roșie. Se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nuanța roșie dispăre și colorația albastră se intensifică.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,05 ml apă de brom (R); soluția trebuie să rămână incoloră.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ pînă la $+56^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alealinitate

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în roșu.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,05 ml albastru de bromfenol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în verde sau în albastru.

Alcaloizi din grupa ergotaminei și ergotoxinei. La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori care nu trebuie să albăstrească hîrtia de turnesol roșie (I).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează repede și ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel G (R).

Develoant: clorofom (R)-metanol (R) (40 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: hidrogenomaleat de ergometrină 0,50% m/V în metanol (R);

Soluția b: hidrogenomaleat de ergometrină (s.r.) 0,50% m/V în metanol (R);

Soluția c: hidrogenomaleat de ergometrină (s.r.) 0,0250% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție a (50 μ g hidrogenomaleat de ergometrină);

b: 10 μ l soluție b (50 μ g hidrogenomaleat de ergometrină-s.r.);

c: 10 μ l soluție c (2,5 μ g hidrogenomaleat de ergometrină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu develoant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea develoantului, placa cromatografică se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm, timp de cel mult 1 min, pentru identificare. După examinare în lumina ultravioletă, placa se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid clorhidric (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare hidrogenomaleatului de ergometrină, cu R_f de aproximativ 0,56, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscure. Cel mult 2,0%.

0,2 g hidrogenomaleat de ergometrină se usucă la 80 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Dozare. 0,2 g hidrogenomaleat de ergometrină se dizolvă în 40 ml dintr-un amestec format din 2 volume acid acetic anhidru (R) și 1 volum

anhidridă acetică (R). Se adaugă 0,2 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație albastru-verzuie.

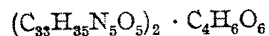
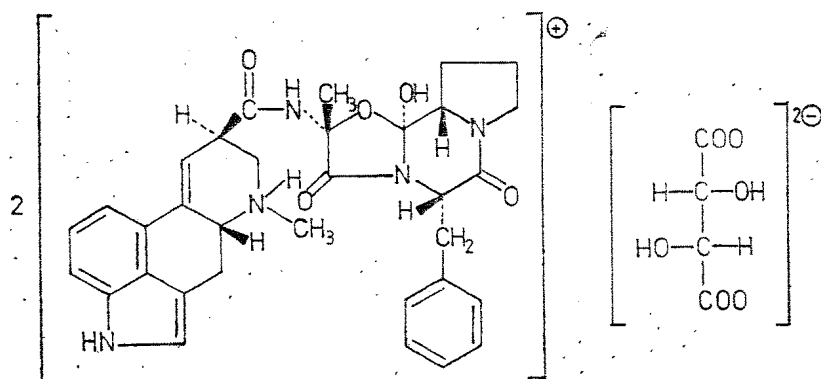
1 ml acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,022075 g $C_{33}H_{35}N_5O_5 \cdot C_4H_6O_6$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Ocitocic.

ERGOTAMINI TARTRAS

Tartrat de ergotamină



M_r 1313,5

Tartratul de ergotamină este tartrat de bis[(5'α)-12'-hidroxi-2'-metil-5'-benzil-ergotaman-3', 6', 18-trionă]. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă sau slab cenușie, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în alcool și apă, practic insolubil în benzen, eter și eter de petrol (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu tartrat de ergotamină (s.r.) prin triturare cu 0,2 ml metanol (R) și bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,005% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 318 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic“, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata tartratului de ergotamină (s.r.) din dreptul punctului b.

— 1 mg tartrat de ergotamină se dizolvă într-un amestec format din 5 ml acid acetic (R) și 5 ml acetat de etil (R). La 1 ml din această soluție se adaugă 1 ml acid sulfuric (R), sub agitare și răcire; apare o colorație albastră cu nuanță roșie. Se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nuanța roșie dispăre și colorația albastră se intensifică.

— 5 mg tartrat de ergotamină se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 1 ml nitrat de diamargin (R), se filtrează și se încălzește în baia de apă la 60 – 70 °C; se formează un precipitat cenușiu și oglinda de argint după aproximativ 15 min.

Putere rotatorie specifică (ergotamină bază): $[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$ până la -160° (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Soluția A. La 0,35 g tartrat de ergotamină se adaugă 25 ml acid tartric (R) 10 g/l, într-o pîlnie de separare și se agită până la dizolvare. La această soluție se adaugă, cu precauție, în porțiuni mici, 0,5 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) și se agită până la dizolvare. Soluția obținută se agită de patru ori cu câte 10 ml cloroform fără alcool (R). Extractele cloroformice se filtrează printr-un filtru umectat cu cloroform fără alcool (R), se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat și se determină unghiul de rotație α .

Atenție! Prepararea soluției A se efectuează repede și ferit de lumină.

Concentrația în ergotamină bază a soluției A (% m/V), necesară pentru calcularea puterii rotatorii specifice $[\alpha]_D^{20}$, se determină astfel: la 10 ml soluție A se adaugă 10 ml acid acetic anhidru (R) și 0,05 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,01 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație albastru-verzuie.

1 ml acid percloric 0,01 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,005817 g $C_{33}H_{35}N_5O_5$.

Aspectul soluției. 50 mg tartrat de ergotamină se triturează cu 25 mg acid tartric (R); amestecul se dizolvă, prin agitare, în 8 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 10 ml. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează repede și ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R) (90:10). În vasul cromatografic se introduce odată cu developantul și un pahar de laborator cu amoniac concentrat (R).

Soluții de aplicat:

Soluția a: tartrat de ergotamină 0,50% m/V într-un amestec format din 9 volume cloroform (R) și 1 volum metanol (R);

Soluția b: tartrat de ergotamină (s.r.) 0,50% m/V într-un amestec format din 9 volume cloroform (R) și 1 volum metanol (R);

Soluția c: tartrat de ergotamină (s.r.) 0,0150% m/V într-un amestec format din 9 volume cloroform (R) și 1 volum metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

- a: 10 μl soluție a (50 μg tartrat de ergotamină);
 b: 10 μl soluție b (50 μg tartrat de ergotamină-s.r.);
 c: 10 μl soluție c (1,50 μg tartrat de ergotamină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului placa cromatografică se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm, timp de cel mult 1 min, pentru identificare. După examinare în lumina ultravioletă, placa se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid clorhidric (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare tartratului de ergotamină, cu Rf de aproximativ 0,45, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

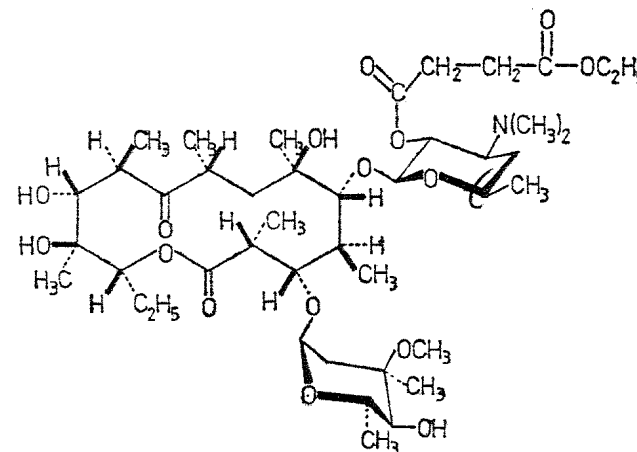
0,1 g tartrat de ergotamină se usucă la 95 °C, în vid, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,2 g tartrat de ergotamină se dizolvă în 40 ml dintr-un amestec format din 2 volume acid acetic anhidru (R) și 1 volum anhidridă acetică (R). Se adaugă 0,2 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastru-verzuie.

1 ml acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03284 g (C₃₃H₃₅N₅O₉)₂ · C₅H₈O₆.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece. *Venenum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antimigrenos.

ERYTHROMYCINI ETHYLSUCCINAS**Etilsuccinat de eritromicină**

C₄₈H₇₃NO₁₆

M_r 862,1

Etilsuccinatul de eritromicină este (3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)-4-(2,6-didezoxi-3-C,3-O-dimetil-α-L-ribo-hexopiranoziloxi)-14-etil-7, 12, 13-trihidroxi-3, 5, 7, 9, 11, 13-hexametil-6-(3, 4, 6-tridezoxi-3-dimetilamino-2-O-[3-(etoxicarbonil) propionil]-β-D-xilo-hexopiranoziloxi)-oxacicloteatradecan-2,10-dionă.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 765 μg eritromicină (C₃₇H₆₇NO₁₃)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros sau practic fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în acetonă, alcool, cloroform și metanol, practic insolubil în apă (IX.C.I).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu etilsuccinat de eritromicină (e.n.) prin dispersie în parafină lichidă (R) (IX.C.24.2).

— Pe cromatograma de la „Eritromicină neesterificată“, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata principală corespunzătoare etilsuccinatului de eritromicină (e.n.) din dreptul punctului b.

— 3 mg etilsuccinat de eritromicină se dizolvă în 2 ml acetonă (R) și se adaugă 2 ml acid clorhidric (R); apare o colorație portocalie care devine roșie apoi roșu-violet-închis. Se adaugă 2 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în violet.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ până la -82° (1% m/V în acetonă R; raportat la substanța anhidră). Determinarea se efectuează după cel puțin 30 min de la prepararea soluției (IX.C.4).

pH = 6,0 – 8,5 (suspensie 1% m/V) (IX.C.22).

Eritromicină neesterificată. Cel mult 5,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Develoant: cloroform (R)-alcool (R)-acetat de amoniu (R) 150 g/l (ajustat la pH 7,0) (85 : 15 : 1).

Soluții de aplicat:

Soluția a: etilsuccinat de eritromicină 0,40% m/V în acetonă (R);

Soluția b: etilsuccinat de eritromicină (e.n.) 0,40% m/V în acetonă (R);

Soluția c: eritromicină (e.n.) 0,020% m/V în acetonă (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (40 μg etilsuccinat de eritromicină);

b: 10 μl soluție b (40 μg etilsuccinat de eritromicină-e.n.);

c: 10 μl soluție c (2 μg eritromicină-e.n.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu develoant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, apoi se ține în etuvă la 100 °C timp de 5 min și se pulverizează uniform cu acid fosfomolibdenic (R) 100 g/l în alcool (R). Placa cromatografică se ține la 110 °C timp de 5 min și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare etilsuccinatului de eritromicină, mai apare o altă pată, cu același Rf cu al petei corespunzătoare eritromicinei (e.n.), mărirea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărirea și intensitatea colorației petei corespunzătoare eritromicinei din dreptul punctului c.

Apă. Cel mult 3,0%.

0,3 g etilsuccinat de eritromicină se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,3%.

1 g etilsuccinat de eritromicină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează pe cale orală 0,5 ml suspensie care conține eritromicină ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) 80 mg/ml.

Sterilitate. Etilsuccinatul de eritromicină trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

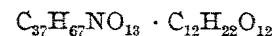
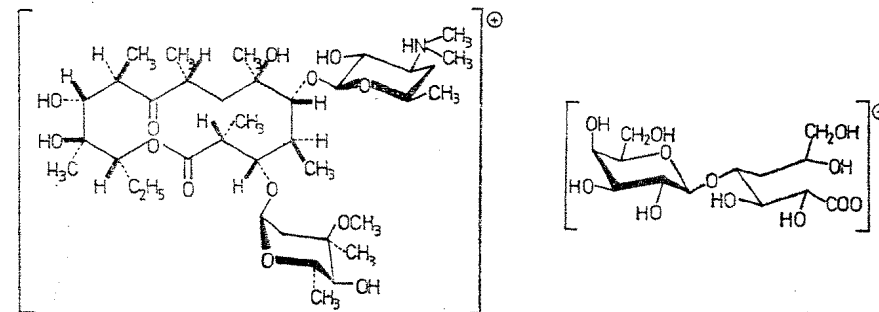
Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 30 °C.

Observație. Sterilitatea se determină numai în cazul etilsuccinatului de eritromicină care se administrează pe cale parenterală.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

ERYTHROMYCINI LACTOBIONAS

Lactobionat de eritromicină



M_r 1 092,2

Lactobionatul de eritromicină este 4-O-(β-D-galactopiranozil)-D-gluconat de (3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)-4-(2,6-didezoxi-3-C, 3-O-dimetil-α-L-ribo-hexopiranoziloxi)-14-etil-7, 12, 13-trihidroxi-3, 5, 7, 9, 11-13-hexametil-6-(3, 4, 6-tridezoxi-3-dimetilamino-β-D-xilo-hexopiranoziloxi)-oxacilcotetradecan-2,10-dionă. Conține cel puțin 60,0% eritromicină ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 630 μg eritromicină ($C_{37}H_{67}NO_{13}$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, fără miros (IX.B.)

Solubilitate. Solubil în apă și metanol, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g lactobionat de eritromicină se dizolvă în 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu lactobionat de eritromicină (e.n.) prin dispersie în parafină lichidă (R) (IX.C.24.2).

— La 10 mg lactobionat de eritromicină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație roșu-brună.

— 5 mg lactobionat de eritromicină se dizolvă în 2 ml acetonă (R) și se adaugă 2 ml acid clorhidric (R); apare o colorație portocalie care

devine roșu-violetă. Se adaugă 2 ml cloroform (R) și se agită; colorația apare și în stratul cloroformic.

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră. După 4 h, o eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,025 ml cobalt-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,5 – 7,5 (soluția A) (IX.C.22).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 5,0%.

0,5 g lactobionat de eritromicină se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 2,0%.

0,5 g lactobionat de eritromicină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține lactobionat de eritromicină 7,4 mg/ml în apă sterilă.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține lactobionat de eritromicină 74,5 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține lactobionat de eritromicină 5,9 mg/ml.

Sterilitate. Lactobionatul de eritromicină trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Eritromicină. 0,25 g lactobionat de eritromicină se dizolvă în 20 ml metanol (R), se adaugă 30 ml dioxan (R), 0,1 ml albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație violetă (microbiuretă).

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,07339 g $C_{37}H_{67}NO_{13}$.

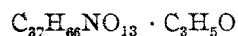
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

ERYTHROMYCINI PROPIONAS

Propionat de eritromicină



M, 790,0

Propionatul de eritromicină este (3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)-4-(2,6-didezoxi-3-C, 3-O-dimetil- α -L-ribo-hexopiranoziloxi)-14-eti-7,12,13-trihidroxi-3, 5, 7, 9, 11, 13-hexametil-6-(3, 4, 6-tridezoxi-3-dimetil-

amino-2-O-propionil- β -D-xilo-hexopiranoziloxi-oxaciclotetradecan-2, 10-dionă. Conține cel puțin 85,0% eritromicină ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 850 μ g eritromicină ($C_{37}H_{67}NO_{13}$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în acetona și alcool absolut, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu propionat de eritromicină (e.n.) prin dispersie în parafină lichidă (R) (IX.C.24.2).

— 3 mg propionat de eritromicină se dizolvă în 2 ml acetona (R) și se adaugă 2 ml acid clorhidric (R). Apare o colorație portocalie care devine roșu-violetă. Se adaugă 2 ml cloroform (R) și se agită; colorația apare și în stratul cloroformic.

— 40 mg propionat de eritromicină se dizolvă în 2 ml alcool (R), se adaugă 1 ml clorhidrat de hidroxilamină (R) 70 g/l și 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l. După 5 min se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -80^\circ$ până la -86° (1% m/V în acetona R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 10 ml soluție 4% m/V în metanol (R) trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală opalescență nu trebuie să fie mai intensă decât etalonul de opalescență-E.o. (IX.C.2).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 3,0%.

0,5 g propionat de eritromicină se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

1 g propionat de eritromicină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează pe cale orală 1 ml suspensie care conține propionat de eritromicină 50 mg/ml în polisorbato 80 (R) 4 g/l.

Dozare. Eritromicină. 0,25 g propionat de eritromicină se dizolvă în 20 ml metanol (R), se adaugă 30 ml dioxan (R), 0,1 ml albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație violetă (microbiuretă).

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,07339 g $C_{37}H_{67}NO_{13}$.

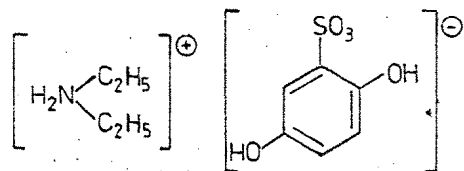
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

ETAMSYLATUM

Etamsilat

 $C_{10}H_{17}O_5NS$ M_r 263,

Etamsilatul este 2,5-dihidroxibenzensulfonat de dietilamină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{17}O_5NS$ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust ușor caustic (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în alcool, insolubil în acetonă, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g etamsilat se dizolvă în 15 ml apă și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare.

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu etamsilat (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Pe cromatograma obținută la determinarea hidrochinonei, după pulverizare cu ninhidrină (R) 2 g/l în alcool (R) și uscare în etuvă la 120 °C trebuie să apară o pată de culoare violetă (deosebire de dobesilat de calciu).

— La 1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se adaugă 1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastră trecătoare.

— La 1 ml soluție A se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori care albăstresc hârtia de turnesol roșie (I).

Punct de topire: 126 – 130 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,0 – 6,0 (5,0% m/V) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor unei soluții 0,0035% m/V, determinate la 221 nm și la 301 nm, trebuie să fie cuprins între 1,44 și 1,50 (IX.C.24.1).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,05%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Hidrochinonă. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: 1-butanol (R)-acid formic anhidru (R)-apă (54: 6: 15).

Soluție de aplicat: etamsilat 2,0% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μ l din soluția de mai sus (200 μ g etamsilat).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se ține în vapori de iod.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare etamsilatului nu trebuie să apară alte pete.

Apă. Cel mult 0,5%.

0,5 g etamsilat se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g etamsilat se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. a. 35 mg etamsilat se dizolvă în 100 ml apă într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta soluției la 301 nm.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 301 nm = 148,8.

b. 0,15 g etamsilat se dizolvă în 75 ml apă, se adaugă 25 ml acid sulfuric 200 g/l (R), 0,05 ml feroină-soluție (I) și se titrează cu sulfat de ceriu (IV) 0,1 mol/l pînă la colorație verde-gălbuie.

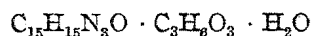
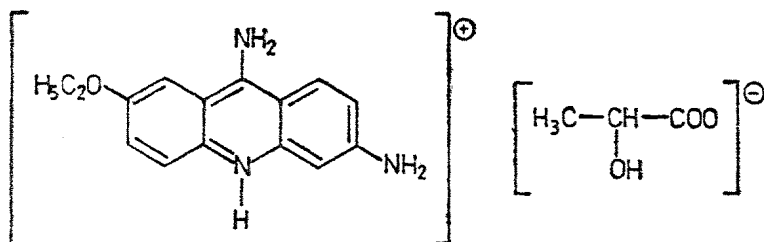
1 ml sulfat de ceriu (IV) 0,1 mol/l corespunde la 0,01317 g $C_{10}H_{17}O_5NS$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuintări. Hemostatic.

ETHACRIDINI LACTAS

Lactat de etacridină

M_r 361,4

Sinonim: rivanol

Lactatul de etacridină este lactat de 2-etoxi-6,9-diaminoacridină cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{15}H_{15}N_3O \cdot C_3H_6O_3 \cdot H_2O$.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar (IX.B); soluția apoasă este galbenă, cu fluorescență verde.

Solubilitate. Solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,5 g lactat de etacridină se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 150 ml.

Soluția B. La 25 ml soluție A se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se filtrează; soluția filtrată se completează la 25 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 3 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,15 ml nitrit de sodiu-soluție (R); apare o colorație roșu-vișinie.

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,15 ml iod 0,05 mol/l; se formează un precipitat verde-albăstrui.

— La 5 ml soluție B se adaugă 0,5 ml iod 0,05 mol/l și se încălzește; se formează iodoform, cu miros caracteristic.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede (IX.C.2).

pH = 5,5 — 7,0 (1,0% m/V) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,05%.

4 ml soluție B completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfaji. Cel mult 0,1%.

10 ml soluție B se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,5%.

1 g lactat de etacridină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g lactat de etacridină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g lactat de etacridină se dizolvă în 15 ml metanol (R), se adaugă albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-portocalie.

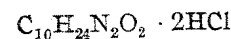
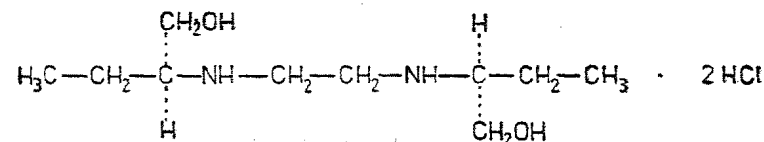
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03614 g $C_{15}H_{15}N_3O \cdot C_3H_6O_3 \cdot H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

ETHAMBUTOLI DIHYDROCHLORIDUM

Diclorhidrat de etambutol

M_r 277,2

Diclorhidratul de etambutol este diclorhidrat de [S-(R*,R*)]-2,2'-(1,2-etilendiimino)-bis(1-butanol). Conține cel puțin 98,0% și cel mult 100,5% $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar și răcoritor (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, greu solubil în alcool și dimetilformamidă, practic insolubil în acetonă și cloroform (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g diclorhidrat de etambutol se dizolvă în 40 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu diclorhidrat de etambutol (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se agită cu 20 ml cloroform (R). Se evaporă cloroformul pe baia de apă; reziduu uscat la aproximativ 60 °C se topește la 87 – 88 °C.

— La 3 ml soluție A se adaugă 2 ml reinecat de amoniu-soluție (R); se formează un precipitat roz-vioaceu.

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 196 – 202 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +5,5^\circ$ până la $+7,0^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 1 ml soluție A diluată cu apă la 10 ml trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 3,0 – 4,0 (2,0% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,005%.

5 ml soluție A se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: acetat de etil (R)-acid acetic (R)-acid clorhidric (R)-apă (11:7:1:1).

Soluții de aplicat:

Soluția a: diclorhidrat de etambutol 5,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: diclorhidrat de etambutol 0,050% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (500 μg diclorhidrat de etambutol);

b: 10 μl soluție b (5 μg diclorhidrat de etambutol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 5 min. După răcire, placa cromatografică se pulverizează uniform cu acetat de cadmiu și ninhidrină-soluție (R), se ține în etuvă, la 90 °C, timp de 5 min și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare diclorhidratului de etambutol, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,5%.

0,5 g diclorhidrat de etambutol se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g diclorhidrat de etambutol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,13 g diclorhidrat de etambutol se dizolvă în 20 ml acid acetic anhidru (R), pe baia de apă, se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R) și se răcește. Se adaugă 15 ml dioxan (R), 0,05 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație albastră.

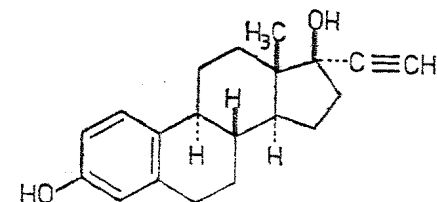
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01386 g $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Tuberculostatic.

ETHINYLESTRADIOLUM

Etinilestradiol



$C_{20}H_{24}O_2$

M_r 296,4

Ethinilestradiolul este 17 α-etinil-3,17 β-dihidroxi-1,3,5(10)-estratrienă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{20}H_{24}O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros (IX.B)

Solubilitate. Solubil în alcool, cloroform, dioxan, eter și soluții alcaline, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,25 g etinilestradiol se dizolvă în 20 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în alcool (R) prezintă un maxim la 281 nm (IX.C.24.1).

— 2 mg etinilestradiol se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație roșu-portocalie și o fluorescență galben-verzuie. La adăugarea de 10 ml apă, colorația devine violetă și se formează un precipitat violet.

— 25 mg etinilestradiol se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 6 ml hidroxid de potasiu 100 g/l (R). Se răcește la aproximativ 10 °C, se amestecă cu 0,1 ml clorură de benzoil (R) și se agită energic. Se formează un precipitat care se spală cu apă pînă cînd apele de spălare nu mai colorează hîrtia de turnesol roșie (I). Cristalele obținute după cristalizare din metanol (R), uscate la 105 °C, se topesc la 199 — 202 °C.

Punct de topire: 180 — 186 °C sau 141 — 146 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ$ pînă la $+5^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. 50 mg etinilestradiol se dizolvă în 10 ml alcool (R) în prealabil neutralizat cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l la albastru de bromtimol-soluție (I); soluția se colorează în galben sau în verde. La adăugarea de cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l colorația soluției trebuie să devină albastră.

Estronă. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: alcool (R)-toluen (R) (10:90).

Soluții de aplicat:

Soluția a: etinilestradiol 2,0% m/V în cloroform (R)-metanol (R) (9:1);

Soluția b: etinilestradiol 0,020% m/V în cloroform (R)-metanol (R) (9:1).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (100 μg etinilestradiol);

b: 5 μl soluție b (1 μg etinilestradiol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer pînă la dispariția mirosului de solvent. Se ține în etuvă, la 110 °C, timp de 10 min și se pulverizează imediat uniform cu acid sulfuric (R) 10% V/V în alcool (R). Placa cromatografică se ține din nou în etuvă, la 110 °C, timp de 10 min și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare etinilestradiolului, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea fluorescenței acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,3 g etinilestradiol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

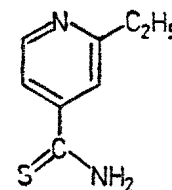
Dozare. 50 mg etinilestradiol se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 5 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 281 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 281 \text{ nm} = 71.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*
Acțiune farmacologică și întrebunțări. Estrogen.

ETHIONAMIDUM

Etionamidă


 $C_8H_{10}N_2S$
 M_r 166,2

Etionamida este 2-etil-piridincarbotoiamidă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_8H_{10}N_2S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină sau microcristalină gălbănă, cu miros slab, caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în alcool și metanol, foarte puțin solubilă în cloroform, greu solubilă în eter, practic insolubilă în apă (IX.C.1). Se dizolvă în acid clorhidric 100 g/l (R).

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 290 nm (IX.C.24.1).

— 20 mg etionamidă se încălzesc cu 0,1 g carbonat de sodiu anhidru (R) într-un creuzet de porțelan; se percepe un miros caracteristic de piridină.

— 50 mg etionamidă se dizolvă în 5 ml metanol (R) și se adaugă 1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l; se formează un precipitat brun-negru.

Punct de topire: 158 — 163 °C (IX.C.10).

pH = 6,0 — 7,0.

0,1 g etionamidă se agită cu 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g etionamidă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,25%.

0,5 g etionamidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g etionamidă se dizolvă în 25 ml anhidridă acetică (R), în prealabil neutralizată la verde malachit în acid acetic anhidru (I)

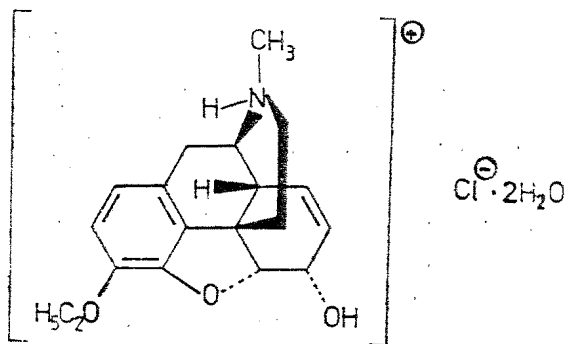
și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație portocalie.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01662 g $C_8H_{10}N_2S$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*
Acțiune farmacologică și întrebunțări. Tuberculostatic.

ETHYLMORPHINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de etilmorfină



$C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

M_r 385,9

Sinonim: dionină

Clorhidratul de etilmorfină este clorhidrat de (5 α , 6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-etoxi-17-metilmorfinan-6-ol cu două molecule de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool și apă, foarte puțin solubil în clorform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de etilmorfină se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— La 20 mg clorhidrat de etilmorfină se adaugă 2 ml acid sulfuric (R) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde. După încălzire pe baia de apă colorația devine albastru-violetă. Se adaugă 0,1 ml acid nitric 100 g/l (R); colorația devine roșie.

— La 3 ml soluție A se adaugă 0,5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,5 ml iod 0,05 mol/l și se încălzește; se formează iodoform cu miros caracteristic.

— 2,5 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -100,5^\circ$ pînă la -108° (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aciditate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția se colorează în roșu sau în portocaliu. Prin adăugarea de cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l colorația trebuie să devină galbenă.

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Morfină. La 0,5 ml soluție A se adaugă o soluție proaspăt preparată din 20 mg hexacianoferrat (III) de potasiu (R) în 10 ml apă și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație albastră timp de 1 min.

Alți alcaloizi (codeină). 0,10 g clorhidrat de etilmorfină se dizolvă în 1,5 ml apă și se adaugă 0,25 ml amoniac 100 g/l (R); se formează un precipitat alb. Se adaugă 0,5 ml amoniac 100 g/l (R); precipitatul nu trebuie să se dizolve. După separare, spălare cu apă și uscare în exsicator, precipitatul se topește la 89 — 91 °C.

Pierdere prin uscare: 8,0 — 10,0%.

0,5 g clorhidrat de etilmorfină se usucă la 110 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de etilmorfină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g clorhidrat de etilmorfină se dizolvă în 20 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,05 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03859 g $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antitusiv; analgezic morfinc.

EUCALYPTI AETHEROLEUM

Ulei volatil de eucalipt

Ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din frunzele proaspete și ramurile terminale proaspete ale arborelui *Eucalyptus globulus* Labill. și ale altor specii de *Eucalyptus* (Myrtaceae).

Uleiul volatil de eucalipt trebuie să corespundă prevederilor de la „Aetherolea” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 70,0% m/m 1,8-cineol (eucaliptol) ($C_{10}H_{18}O$).

Descriere. Lichid incolor sau gălbui, cu miros pronunțat de eucaliptol, aromat și ușor camforat și gust arzător, apoi răcoritor.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: toluen (R)-acetat de etil (R) (90:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: ulei volatil de eucalipt 0,2% V/V în alcool (R);

Soluția b: 1,8-cineol (s.r.) 0,2% V/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție a;

b: 10 μ l soluție b (0,02 μ l 1,8-cineol — s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei, apoi în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatograma examinată la lumina zilei, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată de culoare violacee sau brun-violacee, cu același Rf, de aproximativ 0,65, cu al petei 1,8-cineolului (s.r.) din dreptul punctului b; această pată prezintă pe cromatograma examinată în lumina ultravioletă la 366 nm o fluorescență brun-roșcată.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, mai pot să apară și alte pete în treimea superioară și inferioară, cu excepția petei prevăzute la „Citronelal”.

Densitatea relativă: $d_{20}^{20} = 0,905 - 0,925$ (IX.C.3).

Putere rotatorie: $\alpha_D^{20} = 0^\circ$ pînă la $+10^\circ$ (IX.C.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,458 - 1,470$ (IX.C.5.6).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de eucalipt se agită cu 3 ml alcool diluat (R); soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Felandren. La 1 ml ulei volatil de eucalipt se adaugă 2 ml acid acetic (R), 5 ml eter de petrol (R) și 2 ml nitrit de sodiu-soluție (R). Se agită

cu precauție. Nu trebuie să se formeze un precipitat cristalin în stratul superior timp de 1 h.

Citronelal. Pe cromatograma de la „Identificare”, examinată la lumina zilei, nu trebuie să apară, în treimea superioară, o pată de culoare brun-roșcată, care prezintă fluorescență brun-verzuie în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dozare. În eprubeta interioară a aparatului pentru determinarea punctului de solidificare (IX.C.9) se introduc 3,0 g ulei volatil de eucalipt proaspăt uscat pe sulfat de sodiu anhidru (R) și 2,10 g o-crezol (R) topit. Se montează termometrul și agitatorul. Amestecul se omogenizează cu ajutorul agitatorului pentru a evita solidificarea o-crezolului din stratul inferior. Eprubeta interioară astfel pregătită se fixează în eprubeta exterioară care se introduce în vasul în care se află apă la o temperatură cu aproximativ 5 °C mai mică decît punctul de solidificare presupus (ținînd seama de valorile din tabel). Se lasă amestecul să cristalizeze, continuînd agitația. Cînd cristalizarea s-a produs are loc o ușoară ridicare a temperaturii. Se notează valoarea maximă obținută (t_1). Eprubeta interioară se scoate din eprubeta exterioară și se introduce într-un vas în care se află apă la o temperatură cu aproximativ 10 °C mai mare decît t_1 . După topirea completă a amestecului, eprubeta se fixează din nou în eprubeta exterioară care se introduce într-un vas în care se află apă la o temperatură cu aproximativ 5 °C mai mică decît t_1 . Cînd cristalizarea a început sau cînd temperatura amestecului a coborît cu 3 °C mai jos decît t_1 , amestecul se agită cu ajutorul agitatorului. Se notează temperatura maximă la care amestecul cristalizează (t_2). Dacă temperatura a scăzut cu 5 °C mai jos decît t_1 și cristalizarea nu a început, aceasta se amorsează prin adăugarea unui mic cristal dintr-un amestec format din 3,0 g 1,8-cineol și 2,10 g o-crezol (R) topit. Se repetă operația de topire și cristalizare (la fiecare topire temperatura apei din vas să fie cu 5 °C peste ultima temperatură t_2 găsită), pînă cînd două valori maxime t_2 nu diferă cu mai mult de 0,5 °C.

Dacă temperatura t_2 este inferioară valorii de 27,4 °C, se repetă determinarea după ce s-a adăugat un amestec format din 3,0 g 1,8-cineol și 2,10 g o-crezol (R) topit.

Concentrația în 1,8-cineol a probei de analizat (% m/m), care corespunde la temperatura t_2 observată, este specificată în tabel. Această concentrație se determină, dacă este necesar, prin interpolare.

În cazul în care s-au adăugat cele 5,10 g amestec, concentrația în 1,8-cineol a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = 2(A - 50)$$

în care:

c = concentrația în 1,8-cineol a probei de analizat (% m/m);

A = concentrația în 1,8-cineol indicată în tabel pentru t_2 .

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic al căilor respiratorii; expectorant.

Tabel

CONCENTRAȚIA ÎN 1,8-CINEOL A ULEIULUI VOLATIL DE EUCALIPT ÎN FUNCȚIE DE TEMPERATURA DE SOLIDIFICARE

t_1 °C	Concentrația în 1,8-cineol (% m/m)	t_2 °C	Concentrația în 1,8-cineol (% m/m)	t_3 °C	Concentrația în 1,8-cineol (% m/m)	t_4 °C	Concentrația în 1,8-cineol (% m/m)
24	45,5	32	56,0	40	67,0	48	82,0
25	47,0	33	57,0	41	68,5	49	84,0
26	48,5	34	58,5	42	70,0	50	86,0
27	49,5	35	60,0	43	72,5	51	88,5
28	50,5	36	61,0	44	74,0	52	91,0
29	52,0	37	62,5	45	76,0	53	93,5
30	53,5	38	63,5	46	78,0	54	96,0
31	54,5	39	65,0	47	80,0	55	99,0

EUCALYPTI FOLIUM

Frunză de eucalipt

Frunza de pe ramurile bătrâne ale arborelui *Eucalyptus globulus* Labill. (*Myrtaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 2,0% V/m ulei volatil.

Descriere. Caractere macroscopice. Frunze scurt pețiolate, falciforme cu limbul alungit, lungi până la 25 cm, late de 2 — 5 cm, asimetrice la bază, coriacee, groase, verde-cenușii; prezintă numeroase pete ruginii și punctuații corespunzătoare pungilor secretoare răspindite în parenchimul foliar. Nervura mediană foarte pronunțată, nervuri secundare paralele, care se unesc la marginea frunzei formând câte o nervură marginală.

Miros puternic aromat, gust amar, astringent, răcoritor (IX.D.1).

Caractere microscopice. Epiderma prezintă pe ambele fețe o cuticulă groasă și stomate de tip actinocitic cu opt celule anexe. Sub cele două epiderme se găsesc câte 3 — 5 rânduri de celule palisadice și țesut lacunar foarte redus, cu spații aerifere foarte mici. Parenchimul palisadic prezintă prisme și druze de oxalat de calciu, numeroase pungi secretoare mari, de natură schizogenă și uneori lenticele, sub formă de pete brune, constituite din țesut suberos, ale cărui celule sînt dispuse circular. În dreptul nervurii mediane se găsește fasciculul libero-lemnos principal, bicolateral; deasupra fasciculului principal se găsesc, așezate lateral, alte două fasci-

cule concentrice; totul este înconjurat de o teacă periciclică sclerificată (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceeași plantă. Frunze tinere, cel mult 5,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Apă. Cel mult 8,0%.

20 g pulbere de frunză de eucalipt (II) se antrenează cu vapori de solvenți organici (IX.C.16.2).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale“ (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic al căilor respiratorii; expectorant.

EXTRACTA

Extracte vegetale

Extractele vegetale sînt preparate farmaceutice fluide, moi sau uscate, obținute prin extracția produselor vegetale cu diferiți solvenți, urmată de evaporarea parțială sau totală a solventului și aducerea masei reziduale sau a pulberii la concentrația sau la consistența prevăzută.

Dependent de consistență pot fi: extracte fluide; extracte moi care conțin cel mult 20% materii volatile; extracte uscate care conțin cel mult 5% materii volatile.

Preparare. Produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă este supus, dacă este cazul, unei prealabile de gresări.

Solvenții folosiți la extracție sînt: apa acidulată sau apa alcalinizată, alcoolul diluat, în unele cazuri acidulat, eterul etc.

Prepararea extractelor fluide se efectuează prin macerare, macerare repetată sau prin percolare, conform prevederilor de la monografia *Tincturae* și cu următoarele precizări:

La prepararea extractelor fluide prin percolare se folosesc 100 g produs vegetal din care se obține separat o primă fracțiune de 80 g lichid extractiv. Se continuă percolarea pînă la epuizarea completă a produsului vegetal. Percolatele astfel obținute se concentrează, sub presiune redusă, la o temperatură care să nu depășească 50 °C pînă la îndepărtarea solventului de extracție. Reziduul se dizolvă în prima fracțiune și se completează cu același solvent la 100 g sau la concentrația în principii active prevăzută. Extractele obținute se lasă la temperatura de 5 — 10 °C timp de 6 zile și se filtrează, evitînd pierderile prin evaporare.

Prepararea extractelor moi și uscate se efectuează prin supunerea soluțiilor extractive, obținute prin macerare, macerare repetată sau prin

percolare, la diferite tratamente pentru îndepărtarea substanțelor balast și concentrarea prin distilare sub presiune redusă la o temperatură care să nu depășească 50 °C.

În cazul extractelor moi, soluțiile extractive se concentrează pînă la obținerea unei mase viscoase care conține cel mult 20% materii volatile.

În cazul extractelor uscate, după îndepărtarea solventului de extracție prin distilare, reziduul se usucă în vid, la o temperatură care să nu depășească 50 °C, pînă la obținerea extractului uscat care conține cel mult 5% materii volatile.

Extractele moi și uscate care conțin principii foarte active se dozează și se aduc prin diluare cu pulberi inerte, solubile și ne higroscopice, la concentrația în principii active prevăzută.

Descriere. *Extractele fluide* sînt lichide limpezi, colorate, cu mirosul și gustul caracteristice componentelor produsului vegetal din care s-au preparat. Sînt miscibile cu solventul folosit la preparare; se tulbură prin diluare cu apă.

Extractele moi sînt preparate viscoase, semisolide, colorate, cu aspect uniform (întinse pe o placă nu trebuie să prezinte particule solide).

Extractele uscate se prezintă sub formă de pulberi, cu aspect uniform, sub formă de lamele sau de masă spongioasă care se pulverizează ușor; sînt higroscopice.

Extractele moi și uscate sînt aproape complet solubile în solventul folosit la preparare.

Fer. *Extracte fluide.* Cel mult 0,1%.

0,3 g extract fluid se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric (*R*). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer).

Fer. *Extracte moi și uscate.* Cel mult 0,04%.

0,5 g extract moale, în prealabil uscat la 105 °C timp de 3 h sau 0,5 g extract uscat se calcinează cu acid sulfuric (*R*). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) se completează cu apă la 50 ml. 7,5 ml din această soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer).

Metale grele. *Extracte fluide.* Cel mult 0,01%.

0,1 g extract fluid se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric (*R*). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Metale grele. *Extracte moi, uscate.* Cel mult 0,04%.

0,5 g extract moale, în prealabil uscat la 105 °C timp de 3 h sau 0,5 g extract uscat se calcinează cu acid sulfuric (*R*). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru im-

purități anorganice“ (IX.C.13) se completează la 200 ml cu apă. 10 ml din această soluție se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Alcool (pentru extractele fluide). Se determină conform prevederilor de la „Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice“ (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. 2 g extract fluid se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o fiolă de cîntărire, cu diametrul de 4 cm și înălțimea de 2 cm, în prealabil cîntărită; se usucă la 105 °C timp de 3 h, se cîntărește și se raportează la 100 g extract fluid.

Pierdere prin uscare. *Extracte moi.* Cel mult 20,0%. *Extracte uscate.* Cel mult 5,0%.

1 g extract moale amestecat într-o fiolă de cîntărire cu 2 g nisip (*R*) sau 1 g extract uscat se ține la 105 °C timp de 3 h, se cîntăresc și se raportează la 100 g extract.

Conservare. În recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină, la 8 — 15 °C.

Observații. Extractele fluide se mai pot prepara și prin dizolvarea extractelor uscate și aducerea la concentrația în principii active prevăzută.

Extractele fluide, prin păstrare, pot forma sedimente. În acest caz se folosește lichidul decantat cu condiția ca acesta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

EXTRACTUM BELLADONNAE SICNUM

Extract uscat de mătrăgună

Sinonim: extract uscat de beladonă

Preparare

<i>Belladonnae folium</i> (V)	100 g
<i>Alcoholum dilutum</i>	q.s.
<i>Aqua destillata</i>	q.s.
<i>Saccharum lactis</i>	q.s.

Frunzele de mătrăgună se extrag prin percolare, conform prevederilor de la *Extracta*. Lichidul extractiv se concentrează sub presiune redusă, pe baia de apă la cel mult 50 °C, pînă la o masă de aproximativ 100 g. Se adaugă 100 g apă, se ține la rece timp de 48 h și se filtrează la aceeași temperatură. Filtrul cu reziduu se spală cu mici porțiuni de apă răcită la cel mult 5 °C, pînă cînd la adăugarea a 0,15 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (*R*) la 1 ml apă de spălare, amestecul prezintă cel mult o slabă opalescență. Filtratul și apele de spălare reunite se concentrează sub presiune redusă, pe baia de apă la cel mult 50 °C, pînă la o masă de aproximativ 100 g. Se lasă în repaus la rece, timp de 8 zile. Se filtrează la aceeași temperatură. Filtratul se concentrează pînă la sicitate prin distilare pe baia de apă la o

temperatură de cel mult 50 °C; reziduul se usucă în etuvă, la o temperatură care să nu depășească 50 °C, în vid. Se dozează alcaloizii totali și dacă este necesar, extractul uscat se diluează cu lactoză (R) la concentrația prevăzută.

Extractul uscat de mătrăgună trebuie să corespundă prevederilor de la „Extracta” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 1,35% și cel mult 1,65% alcaloizi totali exprimați în hiosciamină (C₁₇H₂₃NO₃).

Descriere. Pulbere galben-brună, nehigroscopică, cu miros caracteristic și gust amar (toxic).

Identificare

— 0,5 g extract uscat se dizolvă în 5 ml apă și se filtrează într-o pîlnie de separare. La filtrat se adaugă 0,5 ml amoniac concentrat (R) și 10 ml eter (R) și se agită. Stratul eteric separat se aduce într-o capsulă de porțelan și se evaporă la sicitate pe baia de apă la aproximativ 45 °C. Reziduul se dizolvă în 0,15 ml acid nitric fumans (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă; după răcire, reziduul se dizolvă în 2 ml acetona (R) și se adaugă 0,05 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R); apare o colorație violetă.

— 0,1 g extract uscat se dizolvă în 10 ml apă, se filtrează într-o pîlnie de separare și se agită cu 10 ml clorofom (R). Soluția clorofomică separată se evaporă la sicitate, pe baia de apă, într-o capsulă de porțelan. Reziduul se dizolvă în 10 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,05 ml amoniac concentrat (R); soluția prezintă fluorescență albastru-deschis în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

Se procedează conform prevederilor de la *Extracta*.

Dozare. 2,5 g extract uscat se dispersează, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 5 ml apă, într-un balon cu dop rodat. După răcire se adaugă 100 ml eter (R) și se agită, cu precauție, timp de 2 min. Se adaugă 1 ml amoniac concentrat (R) și se agită timp de 30 min. Se adaugă 1 g tragacanta (R) și se agită energetic. Conținutul balonului se filtrează prin vată. 60 ml filtrat (1,5 g extract uscat) se distilează, în baia de apă la aproximativ 45 °C, pînă la sicitate. Balonul cu reziduu se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 1 h. După răcire reziduul se dizolvă în 3 ml alcool (R) în prealabil neutralizat, se adaugă 10,0 ml acid sulfuric 0,01 mol/l, 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 0,05 ml roșu de metil-soluție (I) și excesul de acid sulfuric 0,01 mol/l se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml acid sulfuric 0,01 mol/l corespunde la 0,00578 g C₁₇H₂₃NO₃.

Conservare. *Separandum*.

EXTRACTUM FRANGULAE FLUIDUM

Extract fluid de crușin

Preparare

<i>Frangulae cortex</i> (III)	100 g
<i>Alcoholum</i> 80°	q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Extracta*.

Extractul fluid de crușin trebuie să corespundă prevederilor de la „Extracta” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 1,5% hidroximetilantrachinone totale exprimate în 1,8-dihidroxiantrachinonă.

Descriere. Lichid limpede, brun-închis, cu miros caracteristic, cu gust amar și astringent.

Identificare. 1 g extract fluid se diluează cu 4 ml apă și se agită cu 5 ml amoniac 100 g/l (R); stratul amoniacal se colorează în roșu-vișiniu.

Alcool. Cel puțin 54,0% (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel mult 18,0%.

Se procedează conform prevederilor de la *Extracta*.

Dozare. 5 g extract fluid se diluează cu 20 ml alcool 80° și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat. La 0,25 ml din această soluție se adaugă 7,5 ml acid acetic (R) într-un balon cu dop rodat și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 15 min. După răcire, se adaugă prin refrigerent 30 ml eter (R) și se încălzește la fierbere, în baia de apă la aproximativ 60 °C, la reflux, timp de 15 min. După răcire amestecul se filtrează într-o pîlnie de separare de 500 ml. Balonul și filtrul se spală de două ori cu câte 15 ml eter (R) care se filtrează în aceeași pîlnie de separare. Soluția filtrată se agită timp de 3 min, sub jet de apă, cu un amestec format din 15 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și 25 ml hidroxid de sodiu în amoniac (R). Stratul apos alcalin, de culoare roșie, se aduce într-un balon cotat de 100 ml, iar stratul eteric se extrage de mai multe ori cu mici porțiuni de hidroxid de sodiu în amoniac (R), pînă cînd stratul apos alcalin rămîne incolor. Soluțiile apoase alcaline reunite se completează cu hidroxid de sodiu în amoniac (R) la 100 ml, în același balon cotat, care se acoperă cu o pîlnie și se ține în baia de apă timp de 20 min. După răcire se completează din nou cu hidroxid de sodiu în amoniac (R) la 100 ml și se determină absorbanta soluției la 530 nm folosind ca lichid de compensare apa.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon de clorură de cobalt (II) 10 g/l (R). Convențional, se consideră că absorbanta soluției-etalon corespunde la 0,36 mg 1,8-dihidroxiantrachinonă.

EXTRACTUM RATANHIAE SICCOM**Extract uscat de ratania****Preparare**

Ratanhiae radix (IV) 100 g
Chloroformium 5 g/l q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Extracta*.
Extractul uscat de ratania trebuie să corespundă prevederilor de la „Extracta” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 40,0% taninuri.

Descriere. Pulbere granuloasă uniformă, sau lamele care se pulverizează ușor, de culoare brun-roșiatică și cu gust astringent; slab higroscopic.

Identificare. 0,5 g extract uscat se dizolvă în 5 ml apă prin încălzire pe baia de apă timp de 5 — 10 min; se obține o soluție limpede care după răcire se tulbură și separă un precipitat brun. La 2 ml soluție decantată se adaugă 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); soluția se colorează în verde-închis.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

Se procedează conform prevederilor de la *Extracta*.

Dozare. La 0,2 g extract uscat pulverizat (VI) se adaugă 150 ml apă într-un balon cu dop rodat; se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 30 min, agitând din când în când și se răcește. Conținutul balonului se aduce cantitativ, cu mici porțiuni de apă, într-un balon cotat și se completează cu același solvent la 250 ml. După decantare, soluția se filtrează, îndepărtând primii 50 ml filtrat. În continuare, se procedează conform prevederilor de la „Dozarea taninurilor din produsele vegetale” (IX.D.9).

EXTRACTUM VALERIANAE SPISSUM**Extract moale de odolean**

Sinonim: extract moale de valeriană

Preparare

Valerianae rhizoma cum radicibus (IV) 100 g
Alcoholum dilutum q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Extracta*.

Extractul moale de valeriană trebuie să corespundă prevederilor de la „Extracta” și următoarelor prevederi:

Descriere. Extract moale, brun-închis, cu miros caracteristic și gust amarui. Prin amestecare cu apă în proporție de 1:10 se obține o soluție tulbure, cu reacție acidă la hirtia de turnesol albastră (I).

Identificare

— 0,1 g extract moale se dizolvă în 10 ml apă și se filtrează. La filtrat se adaugă 2 ml rezorcinol în acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere timp de 3 min; apare o colorație roșu-vișinie.

— 0,5 g extract moale se dizolvă în 5 ml alcool 50°; la 1 ml soluție se adaugă 0,5 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); se formează un precipitat verde-murdar.

Pierdere prin uscare. Cel mult 20,0%.

Se procedează conform prevederilor de la *Extracta*.

FOENICULI AETHEROLEUM**Ulei volatil de anason dulce**

Sinonim: ulei volatil de fenicul

Ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din fructele mature ale plantei *Foeniculum vulgare* Mill. (Apiaceae).

Uleiul volatil de anason dulce trebuie să corespundă prevederilor de la „Aetherolea” și următoarelor prevederi:

Descriere. Lichid incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic de anason și slab camforat și gust la început dulceag, apoi amar.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: toluen (R).

Soluție de aplicat: ulei volatil de anason dulce 0,5% V/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă trebuie să apară o pată de culoare violetă, cu Rf de aproximativ 0,82 (anetol).

Pe cromatogramă mai pot să apară și alte pete.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,960 - 0,977$ (IX.C.3).

Punct de solidificare: 5 — 10 °C (IX.C.9).

Putere rotatorie: $\alpha_D^{20} = +11^\circ$ pînă la $+24^\circ$ (IX.C.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,528 - 1,540$ (IX.C.5.6).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de anason dulce se agită cu 1 ml alcool 90°; soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. Soluția de la „Solubilitate în alcool“ trebuie să fie neutră sau slab acidă la hîrtia de turnesol albastră (I).

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Carminativ; aromatizant.

FOENICULI FRUCTUS

Fruct de anason dulce

Sinonim: fruct de fenicul, fruct de molură

Fructul matur al plantei *Foeniculum vulgare* Mill. (Apiaceae). Conține cel puțin 3,5% V/m ulei volatil.

Descriere. Caractere macroscopice. Fructe constituite din două mericarpe, de obicei separate, glabre, eliptic-oblungi și ușor arcuate sau drepte, lungi de 4 — 10 mm, cu diametrul de 1,5 — 4 mm, cenușiu-verzui pînă la brun-verzui, cu cîte cinci coaste longitudinale, foarte proeminente, galben-verzui; cele două coaste din partea comisurală sînt mai dezvoltate. La partea superioară se observă un stilopod lățit și resturile stigmatelor.

Miros caracteristic, gust dulce, aromat, slab înțepător (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a mericarpului este pentagonală, alungită, cu cinci proeminențe corespunzătoare coastelor, în care se găsesc fasciculele libero-lemnoase. În dreptul valeculilor se găsesc șase canale secretoare, patru pe fața convexă și două pe cea comisurală, voluminoase, eliptice, care conțin ulei volatil. Celulele epicarpului sînt poligonale, cu cuticula netedă. În mezocarp se găsesc celule lignificate și celule cu îngroșări reticulate. Endocarpul este constituit din celule parchetate cu membranele subțiri. Albumenul conține ulei gras și rozete mici de oxalat de calciu (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceeași plantă. Fructe seci, sfărîmate, cel mult 0,5%; fructe imature, cel mult 1,0%; fructe brunificate, cel mult 5,0%; resturi de pedunculi sau alte părți din plantă, cel mult 1,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Apă. Cel mult 9,0%.

20 g pulbere de fruct de anason dulce (IV) se antrenează cu vapori de solvenți organici (IX.C.16.2).

Cenușă. Cel mult 8,0%.

1 g fruct de anason dulce se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 1,0% (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale“ (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Carminativ; aromatizant.

FRANGULAE CORTEX

Scoarță de crușin

Scoarța tulpinii și ramurilor arbustului *Frangula alnus* Mill. (*Rhamnus frangula* L.) (*Rhamnaceae*), uscată după recoltare și conservată cel puțin un an sau ținută la 100 °C timp de 1 h, înainte de uscare. Conține cel puțin 2,5 hidroximetilantrachinone totale exprimate în 1,8-dihidroxi-antrachinonă.

Descriere. Caractere macroscopice. Fragmente răsucite, lungi de 25 — 30 cm, groase de 0,5 — 2 mm. Suprafața externă este brun-cenușie, cu crăpături neregulate și acoperită de lenticile albicioase dispuse orizontal. Suprafața internă este galben-roșiatică, fin striată longitudinal, cu fractura scurs-fibroasă, mai ales spre partea interioară.

Fără miros, gust amar (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă un suber dezvoltat, format din celule cu un conținut de culoare roșu-brună. Parenchimul cortical, cu spații intercelulare, prezintă numeroase ursine de oxalat de calciu și uneori granule de amidon. Liberul, foarte dezvoltat, este împărțit în fascicule prin raze medulare ondulate, uni- sau biseriate. În liber se găsesc pachete de fibre liberiene așezate stratificat și mărginite de celule care conțin cristale de oxalat de calciu.

Pulberea, de culoare galben-brună, prezintă grupuri de fibre liberiene, însoțite de celule care conțin cristale de oxalat de calciu, fragmente de parenchim cu ursine de oxalat de calciu, uneori granule mici de amidon și fragmente de suber format din celule roșu-brune (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare

— După îndepărtarea stratului extern al suberului, suprafața internă a scoarței, umectată cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se colorează în roșu-vișiniu.

— 0,1 g pulbere de scoarță de crușin se agită de două ori cu cîte 10 ml eter (R) timp de 2 — 3 min; soluțiile eterice reunite se agită cu 5 ml amoniac 100 g/l (R); stratul amoniacal se colorează în roșu-vișiniu.

— Prin microsublimare se obține un sublimat cristalin, la început incolor, apoi gălbui, care umectat cu cîteva picături de hidroxid de sodiu 100 g/l (R) se colorează în roșu (IX.D.3).

Părți din aceeași plantă. Fragmente de scoarță cu suprafața internă înnegrită, cel mult 3,0%; fragmente de scoarță cu resturi de lemn pe suprafața internă, cel mult 1,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 10,0%.

5 g scoarță de crușin se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 6,0%.

1 g scoarță de crușin se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 1,0% (IX.C.17).

Dozare. La 25 mg pulbere de scoarță de crușin (V) se adaugă 7,5 ml acid acetic (R), într-un balon cu dop rodat și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 15 min. După răcire se adaugă prin refrigerent 30 ml eter (R) și se încălzește la fierbere, în baia de apă la aproximativ 60 °C, la reflux, timp de 15 min. După răcire amestecul se filtrează într-o pîlnie de separare de 500 ml. Filtrul cu pulbere se aduce în balon, se adaugă 30 ml eter (R) și se încălzește la fierbere, în baia de apă la aproximativ 60 °C, la reflux, timp de 10 min; se răcește și se filtrează în aceeași pîlnie de separare. Balonul și filtrul se spală de cinci ori cu câte 6 ml eter (R) care se filtrează în aceeași pîlnie de separare. Soluția filtrată se agită timp de 3 min, sub jet de apă, cu un amestec format din 15 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și 25 ml hidroxid de sodiu în amoniac (R). Stratul apos alcalin, de culoare roșie, se aduce într-un balon cotate de 100 ml, iar stratul eteric se extrage de mai multe ori cu mici porțiuni de hidroxid de sodiu în amoniac (R), pînă cînd stratul apos alcalin rămîne incolor. Soluțiile apoase alcaline reunite se completează cu hidroxid de sodiu în amoniac (R) la 100 ml, în același balon cotate, care se acoperă cu o pîlnie și se ține în baia de apă, timp de 20 min. După răcire se completează din nou cu hidroxid de sodiu în amoniac (R) la 100 ml și se determină absorbanta soluției la 530 nm folosind ca lichid de compensare apa.

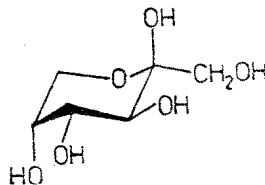
În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon de clorură de cobalt (II) 10 g/l (R). Convențional, se consideră că absorbanta soluției-etalon corespunde la 0,36 mg 1,8-dihidroxiantrachinonă.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Purgativ.

FRUCTOSUM

Fructoză



$C_6H_{12}O_6$

M_r 180,2

Sinonim: levuloză

Fructoza este D-(-)-fructopiranoză.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust foarte dulce (IX.B).

Se topește la aproximativ 106 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, solubilă în alcool, insolubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g fructoză se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— Prin încălzire, fructoza se topește, apoi se descompune, brunificându-se și degajînd miros de zahăr ars.

— La 5 ml soluție A se adaugă 4 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu, care treptat, devine roșu-brun.

— 0,1 g fructoză se dizolvă în 0,2 ml apă, se adaugă 0,2 g rezorcinol (R), 9 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 2 min; apare o colorație roșie.

— Un amestec format din 1 g clorhidrat de fenilhidrazină (R), 1,5 g acetat de sodiu (R) și 10 ml apă se încălzește la 60 °C, se răcește și se filtrează. La 5 ml soluție filtrată se adaugă 0,2 g fructoză dizolvată în 1 ml apă, se încălzește în baia de apă timp de 5 min, se răcește și se filtrează. Precipitatul se spală de trei ori cu câte 10 ml apă, apoi cu 5 ml alcool (R) și 5 ml eter (R). Precipitatul uscat se topește la 205 – 210 °C (cu descompunere).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$ pînă la $-93,5^\circ$ (10% m/V în apă cu 0,1 ml amoniac concentrat (R); raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A proaspăt preparată, se adaugă 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămînă incoloră. Se adaugă 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Arsen. Cel mult 0,0001%.

5,0 g fructoză se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedeu II” (IX.C.13).

Bariu. La 10 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămînă limpede timp de 15 min.

Calciu. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,005%.

10 ml soluție A se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfazi. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfazi (IX.C.13).

Hidroximetilfurfural și compuși înrudiți. Absorbanta soluției A determinată la 284 nm trebuie să fie de cel mult 0,32 (IX.C.24.1).

Sulfii. 0,50 g fructoză se dizolvă în 5 ml apă și se adaugă 0,25 ml iod 0,05 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în galben.

Zaharuri străine. 0,50 g fructoză se adaugă în 1 ml apă și se adaugă 9 ml alcool (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g fructoză se usucă la 80 °C, în vid, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g fructoză se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține fructoză 0,1 g/ml în apă pentru preparate injectabile.

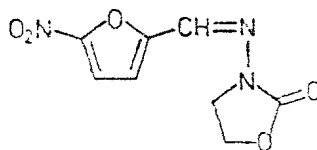
Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Impuritățile pirogene se determină numai în cazul fructozei care se administrează pe cale parenterală.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Aport caloric în alimentația parenterală.

FURAZOLIDONUM

Furazolidonă



$C_8H_7N_3O_5$

M_r 225,2

Furazolidona este 3-(5-nitrofurfurilidenamino)-oxazolidin-2-ona. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_8H_7N_3O_5$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în acid acetic și dimetilformamidă, foarte greu solubilă în acetonă și cloroform, practic insolubilă în alcool, apă și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g furazolidonă se agită energic cu 45 ml apă proaspăt fiartă și răcită, timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml, prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu furazolidonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 1 mg furazolidonă se dizolvă în 1 ml dimetilformamidă (R) și se adaugă 0,1 ml hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în alcool; apare o colorație albastră.

— 10 mg furazolidonă se dizolvă la fierbere în 10 ml acid clorhidric (R), se adaugă 2 ml 2,4-dinitrofenilhidrazină în acid sulfuric (R); se formează un precipitat portocaliu.

Aspectul soluției. 50 mg furazolidonă trebuie să se dizolve în 8 ml dimetilformamidă (R) la 20 °C, prin agitare timp de 3 min; soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

pH = 4,5 — 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 4 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,04 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități solubile în eter. Cel mult 0,2%.

La 0,5 g furazolidonă se adaugă 50 ml eter (R) într-un flacon cu dop rodat și se lasă în repaus timp de 30 min, agitând rar, apoi se filtrează într-o capsulă de sticlă în prealabil cântărită; se îndepărtează eterul, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Determinarea se efectuează ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: toluen (R)-dioxan (R) (95 : 5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: furazolidonă 0,50% m/V în dimetilformamidă (R) și acetonă (R) (0,50 g furazolidonă se dizolvă în 50 ml dimetilformamidă R prin încălzire pe baia de apă timp de câteva minute; se răcește și se diluează cu acetonă R la 100 ml, într-un balon cotat);

Soluția b: furazolidonă 0,010% m/V în dimetilformamidă (R) și acetonă (R) (se obține prin diluarea soluției a cu acetonă R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (100 μg furazolidonă);

b: 10 μl soluție b (1 μg furazolidonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ

15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se ține în etuvă la 105 °C timp de 5 min și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm. Placa cromatografică se pulverizează uniform cu clorhidrat de fenilhidrazină-soluție (R), se ține din nou în etuvă la 105 °C timp de 10 min și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, la examinarea în lumina ultravioletă, sau la lumina zilei, pe lângă pata principală, corespunzătoare furozolidonei, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g furazolidonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g furazolidonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Determinarea se efectuează ferit de lumină. 80 mg furazolidonă se dizolvă în 150 ml dimetilformamidă (R) și se completează cu apă la 500 ml, într-un balon cotat. 5 ml din această soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. Se determină absorbanta soluției la 367 nm, folosind ca lichid de compensare dimetilformamidă (R) 15 g/l.

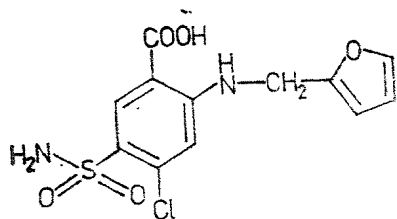
$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 367 \text{ nm} = 750.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibacterian; antifungic și antiprotozoaric.

FUROSEMIDUM

Furosemidă



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

M_r 330,7

Furosemida este acid 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilic. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust slab acru (IX.B).

La lumină se colorează în galben.

Solubilitate. Solubilă în acetona, dimetilformamidă și metanol, puțin solubilă în alcool, greu solubilă în eter, foarte greu solubilă în clorofom, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu furosemidă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0005% m/V în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l prezintă două maxime: la 228 nm și la 271 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg furosemidă se adaugă 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min. După răcire se adaugă 5 ml nitrit de sodiu (R) 1 g/l și se lasă în repaus timp de 3 min. Se adaugă 5 ml acid sulfamic-soluție (R), se agită energic și după 2 min se adaugă 5 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (R) 1 g/l; apare o colorație roșie pînă la roșu-violetă.

Aspectul soluției. 0,10 g furosemidă se dizolvă într-un amestec format din 0,5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și 9,5 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,02 ml cupru-E.c., 0,10 ml fer-E.c. și apă la 10 ml. (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

0,10 g furosemidă se agită timp de 5 min cu 10 ml apă și 0,5 ml acid nitric 250 g/l (R). Se filtrează, se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Acid 4-cloro-5-sulfamoilantranilic. 40 mg furosemidă se aduc într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 10 ml dimetilformamidă (R) și se agită timp de 5 min (soluția 1). Se introduce balonul cotat într-un vas cu gheață și se adaugă, sub agitare, 24 ml apă, 2 ml nitrit de sodiu (R) 5 g/l, 4 ml acid clorhidric 1 mol/l și se lasă în repaus timp de 3 min. Se adaugă 2 ml sulfamat de amoniu (R) 25 g/l și se agită energic timp de 3 min. Se scoate balonul din vasul cu gheață, se adaugă 2 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (R) 5 g/l soluție proaspăt preparată, se agită și se completează cu dimetilformamidă (R) la 100 ml. Soluția se centrifughează (soluția-probă).

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată astfel: 50 mg acid 4-cloro-5-sulfamoilantranilic (*s.r.*) se dizolvă într-un amestec format din un volum dimetilformamidă (R) și două volume apă și se completează cu același amestec la 25 ml, într-un balon cotat. 2,5 ml din această soluție se diluează cu același amestec de solvenți la 50 ml,

într-un balon cotat. 2 ml din această soluție se aduc într-un balon cotat de 100 ml și se prelucrează în aceleași condiții cu soluția 1.

Se determină absorbbanțele soluției-probă și soluției-etalon la 530 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții și din aceiași reactivi cu soluția-probă (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g furosemidă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g furosemidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g furosemidă se dizolvă în 40 ml dimetilformamidă (R), în prealabil neutralizată la albastru de bromtimol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,03307 g $C_{12}H_{11}ClN_2O_6S$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Diuretic.

GELATINA

Gelatină

Gelatina este o proteină purificată obținută prin hidroliza acidă parțială sau hidroliza alcalină parțială a țesuturilor animale care conțin colagen.

Descriere. Foi subțiri sau plăcuțe flexibile, lucioase, transparente, slab gălbui, granule sau pulbere alb-gălbuie, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în apă încălzită la aproximativ 60 °C, acid acetic și glicerol încălzit la aproximativ 60 °C. În prezența apei, la temperatura camerei, se îmbibă absorbînd o cantitate de 5 — 10 ori mai mare decît masa sa. Practic insolubilă în alcool, benzen, cloroform, eter, sulfură de carbon (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g gelatină se dizolvă în 90 ml apă încălzită la aproximativ 60 °C, se răcește și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,4 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 0,1 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); apare o colorație violetă.

— 1 ml soluție A se diluează cu apă la 100 ml. La această soluție se adaugă 1 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (R); nu trebuie să se formeze un precipitat.

— La 1 ml soluție A se adaugă 5 ml apă și 0,05 ml acid tanic-soluție (R); se formează un precipitat alb.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,05 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și 0,3 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R); se formează un precipitat galben.

Viscozitate dinamică. Cel puțin 10 mPa.s.

Determinarea viscozității se efectuează pe o soluție 10% m/V. La 10 g gelatină se adaugă 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se lasă în repaus timp de 1 h. Amestecul se ține în baia de apă încălzită la aproximativ 60 °C, pînă la dizolvarea completă a gelatinei și se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. Se determină viscozitatea cu viscosimetrul Höppler (IX.C.12). În timpul determinării soluția trebuie menținută la 40 °C.

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie cel mult opalescentă și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,05 ml cupru-E.c., 0,05 ml fer-E.c. și acid clorhidric 100 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

Arsen. Cel mult 0,0002%.

1 g gelatină se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen—Procedeu II“ (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

Reziduuul de la calcinare se dizolvă, prin încălzire pe baia de apă, în 3 ml acid clorhidric (R) și 0,5 ml acid nitric (R). După dizolvare se adaugă 10 ml apă, 3 ml amoniac concentrat (R) 50 g/l și se completează cu apă la 20 ml. 2 ml din această soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Dioxid de sulf. Cel mult 0,05%.

La 10 g gelatină se adaugă 50 ml apă și se lasă în repaus timp de 20 min. Se adaugă 5 ml apă, 5 ml acid fosforic (R) și se distilează un volum de 400 ml, astfel încît distilarea să nu dureze mai mult de 1 h. La distilat se adaugă amidon-soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,003203 g SO_2 .

Pierdere prin uscare. Cel mult 15,0%.

1 g gelatină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 2,0%.

2 g gelatină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Capacitate de gelificare. La 1 g gelatină se adaugă 50 ml apă într-un flacon și se încălzește în baia de apă la aproximativ 60 °C, agitînd pînă la dizolvare. 10 ml din această soluție se aduc într-o eprubetă cu diametrul interior de 16 mm care se ține în baia de gheață timp de 6 h, astfel încît limita superioară a soluției să fie sub nivelul amestecului apă-gheață; gelul obținut nu trebuie să curgă prin răsturnarea eprubetei.

Contaminare microbiană. Gelatina nu trebuie să conțină mai mult de 1 000 microorganisme aerobe pe gram; nu trebuie să conțină *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și bacterii anaerobe sporulate (IX.F.3).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de umiditate.

GENTAMICINI SULFAS**Sulfat de gentamicină**

Sulfatul de gentamicină este sulfatul fracțiunilor de gentamicină C₁, C₂ și C_{3a}, produse de *Micromonospora purpurea*.

Sulfatul de gentamicină conține cel puțin 32,0% și cel mult 35,0% sulfat raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 590 μg gentamicină/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau aproape albă, fără miros (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Solubil în apă, practic insolubil în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g sulfat de gentamicină se dizolvă în apă proaspăt fiartă și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu sulfat de gentamicină (*e.n.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: metanol (*R*)-cloroform (*R*)-amoniac concentrat (*R*) (50 : 50 : 50). Amestecul se agită într-o pîlnie de separare, se separă și se folosește stratul inferior.

Soluții de aplicat:

Soluția a : 5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml, într-un balon cotat.

Soluția b : sulfat de gentamicină (*e.n.*) 2,0% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile :

a : 2 μl soluție a (40 μg sulfat de gentamicină) ;

b : 2 μl soluție b (40 μg sulfat de gentamicină — *e.n.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, apoi se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min. Se răcește la temperatura camerei și se pulverizează uniform cu o soluție proaspăt preparată din 3 ml ninhidrină (*R*) 5 g/l în acid acetic (*R*) și 97 ml metanol (*R*). Placa cromatografică se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 15 min și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară trei pete asemănătoare cu cele trei pete din dreptul punctului *b*.

— 1 ml soluție A se diluează cu 3 ml apă, se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (*R*) ; se formează un precipitat alb.

Putere rotatorie specifică : $[\alpha]_D^{20} = +107^\circ$ pînă la $+121^\circ$ (1% m/V în apă ; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etaion preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,15 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 3,5 — 5,5 (soluția A) (IX.C.22).

Pierdere prin uscare. Cel mult 15,0%.

0,2 g sulfat de gentamicină se usucă la 110 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

0,5 g sulfat de gentamicină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține sulfat de gentamicină 10 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține sulfat de gentamicină 1 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică (*R*) sterilă.

Sterilitate. Sulfatul de gentamicină trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. *Sulfat.* 0,25 g sulfat de gentamicină se dizolvă în 100 ml apă, într-un flacon de 500 ml, se ajustează pH-ul la 11,0 cu amoniac concentrat (*R*), se adaugă 10 ml clorură de bariu 0,1 mol/l, 0,5 mg metalftaleină (*I*) și se titrează excesul de clorură de bariu 0,1 mol/l cu edetat disodic 0,1 mol/l. Cînd soluția colorată în albastru-violet începe să se decoloreze se adaugă 50 ml alcool (*R*) și se continuă titrarea pînă cînd soluția se decolorează.

1 ml clorură de bariu 0,1 mol/l corespunde la 0,009606 g sulfat.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Observații. Sterilitatea se determină numai în cazul sulfatului de gentamicină care se folosește la obținerea preparatelor sterile.

Impuritățile pirogene se determină numai în cazul sulfatului de gentamicină care se administrează pe cale parenterală.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

GENTIANAE RADIX**Rădăcină de ghințură**

Sinonim : rădăcină de gentiană

Rădăcina și rizomul plantei *Gentiana lutea* L. (*Gentianaceae*), uscate după recoltare. Conțin cel puțin 33,0% substanțe solubile.

Descriere. Caractere macroscopice. Fragmente de rădăcini și rizomi de formă cilindrică, lungi de 10 — 20 cm și groase de 0,5 — 4 cm, de culoare galben-brună la exterior și galbenă în interior. Suprafața rădăcinilor prezintă striații longitudinale, iar suprafața rizomilor striații transversale. Fractura este netedă, nefăinoasă și nefibroasă.

Miros slab, gust foarte amar (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă o structură secundară. Suberul, puțin dezvoltat, este urmat de un feloderm colenchimatos și de un parenchim care conține cristale aciculare, mici, de oxalat de calciu, dispuse mai ales în apropierea pereților celulari și picături uleioase de fitosteroli. Liberul secundar este continuu, iar în zona lemnoasă, radiară, se remarcă rare grupuri de vase spiralate sau reticulate. La rizomii și rădăcinile dezvoltate sînt prezente grupuri mici de vase ciuruite în regiunea perimedulară, în cazul rizomilor sau pe lângă vasele de lemn primar, în cazul rădăcinilor. Amidonul este foarte rar prezent.

Pulberea, de culoare galbenă, prezintă fragmente de vase cu îngroșări reticulate, fragmente de suber și cristale mici, aciculare, de oxalat de calciu (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. Prin microsublimare se formează cristale aciculare, galbene sau incolore, care dizolvate în 2 — 3 picături de hidroxid de potasiu 100 g/l (R) se colorează în galben-auriu (IX.D.3).

Rumex species. 1,0 g pulbere de rădăcină de gențiană se agită cu 10 ml apă timp de 20 min și se filtrează într-o pîlnie de separare. Soluția filtrată se agită cu 10 ml benzen (R) timp de 2 — 3 min; după separarea straturilor, soluția benzenică se agită cu 5 ml amoniac 100 g/l (R) timp de 2 — 3 min; soluția amoniacală nu trebuie să se coloreze în roșu.

Părți din aceeași plantă. Rădăcini seci sau mai subțiri de 0,5 cm, cel mult 2,0%; rădăcini de culoare roșie-brună în interior, cu miros plăcut, puternic aromat, lipsă; fragmente de rădăcini care trec prin sita III, cel mult 0,5% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g rădăcină de ghințură se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 6,0%.

1 g rădăcină de ghințură se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

Indice de amăreală. Cel puțin 10 000 (IX.D.6).

Soluția 1 (1:5 000). La 1,0 g pulbere de rădăcină de ghințură (IV) se adaugă 1 000 ml apă potabilă și se fierbe timp de 30 min, agitînd din cînd în cînd. După răcire se completează cu apă potabilă la 1 000 ml, într-un balon cotat și se filtrează, îndepărtînd primii 20 ml filtrat. 20,0 ml filtrat se diluează cu apă potabilă la 100 ml, într-un balon cotat.

Soluția 2 (1:10 000). Se diluează 50,0 ml soluție 1 cu apă potabilă la 100 ml, într-un balon cotat. Dacă gustul amar al soluției 2 este perceput de verificator, din această soluție se efectuează diluțiile prevăzute. Dacă gustul amar al soluției 2 este perceput de verificator, dar dacă la nici una din diluțiile efectuate în continuare verificatorul nu percepe gustul amar, $C = 10\ 000$.

Dacă verificatorul nu percepe gustul amar al soluției 2, diluțiile prevăzute se efectuează din soluția 1.

Dacă gustul amar al soluției 1 este perceput de verificator, dar dacă la nici una din diluțiile efectuate în continuare acesta nu percepe gustul amar, $C = 5\ 000$.

Dacă gustul amar al soluției 1 nu este perceput de verificator, pentru determinarea indicelui de amăreală se ia în lucru o soluție mai concentrată (de ex. 1:2 500); dacă la determinarea indicelui de amăreală pe diluțiile efectuate din soluția 2, verificatorul percepe gustul amar de la prima diluție (eprubeta nr. 1), determinarea se efectuează pornind de la o soluție mai diluată (de ex. 1:20 000).

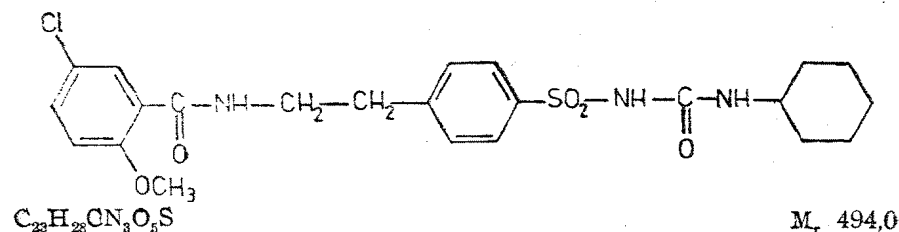
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale” (IX.D.8), luînd în lucru pulbere de rădăcină de ghințură (IV) și apă ca solvent.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Tonic amar.

GLIBENCLAMIDUM

Glibenclamidă



Glibenclamida este 1-[4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido)etil]-benzilsulfonil]-3-ciclohexiluree. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, fără gust (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în dimetilformamidă, puțin solubilă în clorofom, foarte puțin solubilă în alcool și metanol, practic insolubilă în apă și eter (IX.C.1).

Soluția A. La 1,0 g glibenclamidă se adaugă 40 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 5 min, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 40 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu glibenclamidă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în acid clorhidric (*R*) 0,01 mol/l în metanol (*R*) prezintă două maxime: la 275 nm și la 300 nm (IX.C.24.1).

— La 50 mg glibenclamidă se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (*R*) și se încălzește la fierbere până la evaporarea apei; prin încălzire în continuare se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (*I*) și se percepe un miros înțepător, neplăcut.

— 0,2 g glibenclamidă se calcinează timp de 10 min cu un amestec format din 0,25 g carbonat de sodiu anhidru (*R*) și 0,25 g carbonat de potasiu (*R*); după răcire se adaugă 10 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, se agită bine și se filtrează. 5 ml soluție filtrată se acidulează cu acid nitric 100 g/l (*R*) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (*R*).

— La 5 ml soluție filtrată se adaugă 3 ml acid clorhidric 250 g/l (*R*) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (*R*); se formează un precipitat alb.

Punct de topire: 172 — 174 °C (IX.C.10).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

8 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură)(IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,04%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (*R*).

Developant: cloroform (*R*)-acid acetic (*R*) (90:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: glibenclamidă 2,0% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția b: glibenclamidă 0,0080% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (200 μg glibenclamidă);

b: 10 μl soluție b (0,8 μg glibenclamidă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare glibenclamidei, cu Rf de aproximativ 0,80, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,0%.

0,5 g glibenclamidă se usucă la 105 °C pînă la masa constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g glibenclamidă se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g glibenclamidă se dizolvă în 30 ml dimetilformamidă (*R*), în prealabil neutralizată la albastru de timol în dimetilformamidă (*I*) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

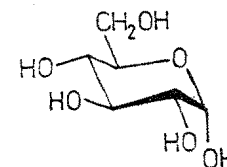
1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,04940 g C₂₃H₂₈ClN₃O₅S.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antidiabetic oral.

GLUCOSUM

Glucoză



C₆H₁₂O₆

M_r 180,2

Sinonim: dextroză

Glucosa este D-(+)-glucopiranoză.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust dulce (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Solubilă în 1 ml apă, în 200 ml alcool, greu solubilă în eter, foarte greu solubilă în acetonă (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g glucoză se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— 0,1 g glucoză se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 3 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu-cărămiziu.

— 0,2 g glucoză se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 5 ml nitrat de diamarginat (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat negru-cenușiu și oglinda de argint.

— 0,5 g glucoză se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 2 ml fenilhidrazină în acid sulfuric (R) și 5 ml acid acetic (R); se încălzește în baia de apă timp de 5 min și se răcește. Se formează un precipitat galben care după separare, spălare și uscare la 105 °C, se topește la 228 – 231 °C.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$ pînă la $+53,3^\circ$ (10% m/V în apă cu 0,1 ml amoniac concentrat R) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 10 ml soluție 50% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Arsen. Cel mult 0,0001%.

5,0 g glucoză se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedeul II” (IX.C.13).

Bariu. La 10 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R). Soluția trebuie să rămînă limpede timp de 15 min.

Calciu. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduuul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfați. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Amidon, dextrină. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml iod 0,05 mol/l; nu trebuie să apară o colorație roșcată sau albastră.

Dextrină. 1,0 g glucoză se dizolvă în 1,7 ml apă, se adaugă 3 ml alcool (R); soluția trebuie să rămînă limpede.

Zaharoză. La 0,5 g glucoză se adaugă 5 ml acid sulfuric (R) și se ține pe gheață timp de 15 min; amestecul trebuie să fie incolor. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,30 ml cobalt-E.c., 1,20 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g glucoză se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g glucoză se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

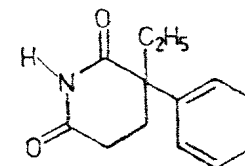
Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține glucoză 0,2 g/ml în apă pentru preparate injectabile.

Conservare. În recipiente închise etanș, cu capacitatea de cel mult 2 000 g.

Observații. Se poate folosi glucoza cristalizată cu o moleculă de apă, ținînd seama că la 110 g glucoză cristalizată cu o moleculă de apă corespund 100 g glucoză anhidră.

Impuritățile pirogene se determină numai în cazul glucozei care se administrează pe cale parenterală.

A acțiune farmacologică și întrebunțări. Aport caloric în alimentația parenterală; edulcorant.

GLUTETHIMIDUM**Glutetimidă**

$C_{13}H_{15}NO_2$

M_r 217,3

Glutetimida este 3-etil-3-fenil-2,6-piperidindionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{13}H_{15}NO_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incolor sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în cloroform, ușor solubilă în alcool, solubilă în eter, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g glutetimidă se agită cu 50 ml apă timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu glutetimidă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,06% m/V în alcool absolut (R) prezintă trei maxime: la 251 nm, la 257 nm și la 263 nm (IX.C.24.1).

— La 1 g glutetimidă se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 10 ml apă și se încălzește în baia de apă timp de 30 min. După răcire, soluția se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R) în prezența hîrtiei de turnesol albastre (I); se formează un precipitat alb care după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C, se topește la 157 — 160 °C.

— 10 mg glutetimidă se agită cu 2 ml apă, 0,1 g clorhidrat de hidroxilamină (R) și 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R). Se lasă în repaus timp de 10 min, apoi se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-brună.

Punct de topire: 85 — 88 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 1,0 g glutetimidă se dizolvă în 10 ml alcool (R); soluția trebuie să fie limpede. La 5 ml soluție se adaugă 5 ml alcool (R); soluția obținută trebuie să fie incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,002 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfai. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: acetat de etil (R)-metanol (R)-apă (90 : 5 : 5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: glutetimidă 5,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: glutetimidă 0,0250% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (500 μg glutetimidă);

b: 10 μl soluție b (2,5 μg glutetimidă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se introduce într-un vas în atmosferă de vapori de clor, obținuți dintr-un amestec de acid clorhidric (R) și permanganat de potasiu 50 g/l (R), unde se ține timp de 1 min. Placa cromatografică se scoate, se usucă într-un curent de aer cald și se pulverizează uniform cu iodură de potasiu și amidon-soluție (R).

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare glutetimidei, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g glutetimidă se usucă pe pentoxid de fosfor (R), în vid, timp de 24 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g glutetimidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g glutetimidă se dizolvă în 10 ml alcool (R), se adaugă 10 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește pe baia de apă, la reflux, timp de 1 h. După răcire se adaugă 0,15 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l corespunde la 0,02173 g C₁₃H₁₅NO₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Hipnotic.

GLYCERYLI TRINITRATIS SOLUTIO CONCENTRATA

Soluție concentrată de trinitrat de gliceril



M_r 227,1

Sinonim: soluție concentrată de nitroglicerină

Soluția concentrată de trinitrat de gliceril este o soluție de trinitrat de 1, 2, 3-propantriol în alcool. Conține cel puțin 9,5% și cel mult 10,5% C₃H₅N₃O₉.

Atenție! Trinitratul de gliceril poate exploda prin lovire sau prin încălzire excesivă. Se recomandă ca manipularea produsului să se efectueze numai în cantități mici și cu precauție.

Descriere. Lichid limpede, incolor, cu miros de alcool (IX.B).

Solubilitate. Miscibilă cu acetonă și eter_l (IX.C.1).

Identificare

— La 0,1 ml soluție concentrată de trinitrat de gliceril se adaugă 0,2 ml difenilamină-soluție (R); apare o colorație albastru-intens.

— La 1 ml soluție concentrată de trinitrat de gliceril se adaugă 9 ml alcool (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se ține pe baia de apă pînă la evaporarea completă a alcoolului. Reziduu obținut se amestecă cu 1,5 g hidrogenosulfat de potasiu (R) și se încălzește pe sită pînă la carbonizare; se percepe un miros înțepător de aroleină.

Densitate relativă: 0,840 — 0,860 (IX.C.3).

Aciditate. 0,25 g soluție concentrată de trinitrat de gliceril se diluează cu alcool (R), în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (I), la 25 ml, într-un balon cotat. La 5 ml din această soluție se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I) și 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Sulfai. 0,5 ml soluție concentrată de trinitrat de gliceril se diluează cu 4,5 ml alcool (R) și 5 ml apă. Se adaugă 1 ml clorură de bariu (R) 100 g/l; soluția nu trebuie să-și modifice aspectul timp de 45 min prin comparare cu o soluție-martor preparată din aceiași reactivi, fără proba de analizat.

Acid nitros. 1 g soluție concentrată de trinitrat de gliceril se diluează cu alcool (*R*) la 10 ml, într-un balon cotat. La 0,15 ml din această soluție se adaugă 5 ml apă, 0,2 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*), se agită, apoi se adaugă 0,1 g iodură de potasiu (*R*) și se agită pînă la dizolvare. Se adaugă 0,2 ml amidon-soluție (*I*); soluția nu trebuie să se coloreze în albastru.

Dozare. 1 g soluție concentrată de trinitrat de gliceril se diluează cu alcool (*R*) la 100 ml, într-un balon cotat. La 2 ml soluție se adaugă 5 ml acid acetic (*R*), se agită și se completează cu același solvent la 10 ml, într-un balon cotat (soluția 1). La 1 ml din soluția 1 se adaugă 2 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (*R*), se agită și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2 ml apă, amoniac concentrat (*R*) pînă la reacție alcalină la hîrtie de turnesol roșie (*I*), se răcește și se diluează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat (soluția-probă).

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: 0,1335 g nitrat de potasiu (*R*), în prealabil uscat la 105 °C timp de 4 h, se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. La 2 ml soluție se adaugă 5 ml acid acetic (*R*), se agită și se completează cu același solvent la 10 ml, într-un balon cotat. 1 ml din această soluție se prelucrează în aceleași condiții cu soluția 1.

Se determină absorbanțele soluției-probă și soluției-etalon la 405 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din 1 ml acid acetic (*R*) care se prelucrează în aceleași condiții cu soluția 1.

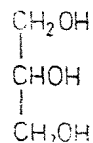
1 ml nitrat de potasiu 1,335 g/l corespunde la 0,001 g $C_3H_5N_3O_9$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 15 °C. *Separandum.*

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos.

GLYCEROLUM

Glicerol



$C_3H_8O_3$

M_r 92,10

Glicerolul este 1, 2, 3-propan-triol. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_3H_8O_3$ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Lichid siropos, limpede, incolor, fără miros și cu gust dulceag (IX.B); higroscopic.

Solubilitate. Miscibil cu alcoolul și apa, puțin solubil în acetonă, practic insolubil în cloroform, eter, uleiuri grase și volatile (IX.C.1).

Soluția A. 50 g glicerol se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu apă la 25 ml.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Identificare

— La 1 ml glicerol se adaugă 2 g hidrogenosulfat de potasiu (*R*) și se încălzește; se formează acroleină cu miros caracteristic, înecăcios.

— La 1 ml glicerol se adaugă 0,5 ml acid nitric (*R*) și se agită cu precauție. Se adaugă pe pereții eprubetei 0,5 ml dicromat de potasiu (*R*) 106 g/l. La zona de contact a celor două lichide trebuie să se formeze un inel albastru care timp de 10 min nu difuzează în stratul inferior.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,2580 - 1,2630$ (IX.C.3).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,471 - 1,474$ (IX.C.5.6).

Alcalinitate-aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,5 ml fenolftaleină-soluție (*I*); soluția trebuie să rămână incoloră. La adăugarea de cel mult 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roz.

Amoniu. La 2 ml glicerol se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (*I*).

Arsen. 2 ml glicerol nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (*R*) (IX.C.13).

Calciu. 5 ml soluție A, completată cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. La 10 ml soluție A se adaugă 0,15 ml acid nitric 100 g/l (*R*) și 0,15 ml hexacianoferrat (II) de potasiu 50 g/l (*R*); nu trebuie să apară o colorație albastră (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,005%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acizi grași, esteri. La 25,0 g glicerol se adaugă 25 ml apă, 10 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se ține pe baia de apă încălzită la aproximativ 70 °C timp de 15 min. După răcire se adaugă 0,2 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l pînă la decolorare. Trebuie să se folosească cel mult 8 ml acid clorhidric 0,1 mol/l.

Acid oxalic. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml clorură de calciu 200 g/l (*R*); soluția trebuie să rămână limpede.

Acroleină și alte substanțe reducătoare. La 1 ml glicerol se adaugă 1 ml amoniac 100 g/l (*R*) și se ține pe baia de apă încălzită la aproximativ 60 °C timp de 5 min; soluția nu trebuie să se coloreze. Se adaugă 0,15 ml nitrat de diamminargint (*R*) și se lasă la întuneric timp de 5 min;

nu trebuie să apară o colorație, o turbureală sau să se formeze un precipitat cenușiu-negricios.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 5 ml glicerol se agită cu 5 ml acid sulfuric (R) timp de 1 min și se ține la întuneric timp de 1 h. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,20 ml cobalt-E.c., 1,50 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.14).

Zaharuri. 5 ml glicerol se diluează cu apă la 10 ml, se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 5 min. Se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 1 ml sulfat de cupru (II) (R) 125 g/l; se obține o soluție limpede de culoare albastră, care, încălzită pe baia de apă timp de 5 min, nu trebuie să își modifice aspectul.

Apă. Cel mult 2,0%.

1,5 g glicerol se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. 3 g glicerol se calcinează pînă la masă constantă; nu trebuie să rămînă un reziduu ponderabil (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g glicerol se diluează cu 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. La 10,0 ml din această soluție se adaugă 20 ml metaperiodat de sodiu 0,1 mol/l, 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se ține la întuneric timp de 15 min. Se adaugă 3 g hidrogenocarbonat de sodiu (R), 50 ml arsenit de sodiu 0,05 mol/l, 1 g iodură de potasiu (R) și se lasă în repaus la întuneric timp de 15 min; se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Diferența dintre numărul de mililitri de iod 0,05 mol/l folosiți la cele două titrări reprezintă volumul de iod 0,05 mol/l consumat de glicerol.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,0023 g $C_3H_8O_3$.

Conservare. În recipiente bine închise.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Lubrefiant; folosit intrarectal în combaterea constipației.

GOSSYPIMUM DEPURATUM

Vată hidrofilită

Sinonim: vată hidrofilită din bumbac

Perii degresați, albiți, cardați și fără impurități ai semințelor diferitelor specii de *Gossypium L. (Malvaceae)*.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Peri tectori lungi care formează fișii sau mase albe, ușoare, fără miros și fără gust (IX.D.1).

Caractere microscopice. Peri tectori unicelulari, în formă de panglici, deseori răsuciți sau ondulați, cu pereții îngroșați, acoperiți cu cuticulă, cu

lumenul redus; majoritatea perilor au lungimea de 25 — 50 mm și grosimea maximă de 25 — 40 μ m (IX.D.2).

Soluția A. 20,0 g vată hidrofilită se introduc într-un pahar de laborator, se adaugă 200 ml apă proaspăt fiartă timp de 20 min, se cîntărește și se menține în baia de apă timp de 15 min. După răcire se completează la masa inițială cu apă proaspăt fiartă timp de 20 min și răcită și se filtrează sub presiune redusă, presînd vata hidrofilită cu o baghetă de sticlă. Dacă soluția nu este limpede, pentru determinarea calciului, clorurilor și sulfatilor, la 50 ml soluție se adaugă 1 ml acid nitric (R) și 40 ml eter (R) într-o pîlnie de separare și se agită. După separare, stratul apos se aduce într-o altă pîlnie de separare și se agită încă o dată cu 40 ml eter (R). După separare, stratul apos se filtrează.

Identificare

— La 0,1 g vată hidrofilită se adaugă 3 ml hidroxid de tetraamincupru (II) (R); vata hidrofilită la început se îmbibă, apoi se dizolvă.

— La 0,1 g vată hidrofilită se adaugă 1 ml cloriodură de zinc-soluție (R); vata hidrofilită se colorează în violet.

Fibre străine. La 0,1 g vată hidrofilită se adaugă 10 ml iod (R) 1 mol/l și după 1 min se spală cu apă pînă la îndepărtarea completă a colorantului. Nu trebuie să apară fibre colorate.

Părți din aceleași plante. Resturi de capsule și alte părți din plantă, cel mult 0,15%; noduri, cel mult 2,0% (IX.D.4).

Aciditate-alecalinitate

— La 20 ml soluție A se adaugă 0,05 ml metiloranj — soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în roz.

— La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în roz.

Calciu. Cel mult 0,015%.

10 ml soluție A se compară cu 1,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,15 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 4 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,04 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe reducătoare. La 10 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,15 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l; colorația roz trebuie să se mențină cel puțin timp de 5 min.

Substanțe colorante. 10,0 g vată hidrofilită se îmbibă cu 100 ml alcool (R); după 10 min se filtrează, presînd vata hidrofilită cu o baghetă de sticlă. Colorația a 10 ml filtrat nu trebuie să fie mai intensă decât colorația a 10 ml soluție-etalon preparată din 0,025 ml fer-E.c., 0,075 ml cobalt-E.c. și alcool (R) la 100 ml (IX.C.2).

Fluorescență. Vata hidrofilită examinată în lumina ultravioletă la 366 nm, în strat de aproximativ 5 mm grosime, poate prezenta numai o

slabă fluorescență violet-brună cu câteva particule galbene, dar nu trebuie să prezinte, cu excepția câtorva peri izolați, fluorescență albastru-intens.

Substanțe tensioactive. La 10,0 g vată hidrofiliă se adaugă 100 ml apă într-un balon cu dop rodat și după 2 h lichidul se decantează și vata hidrofiliă se presează cu ajutorul unei baghete de sticlă. 10,0 ml lichid se introduce într-un cilindru gradat cu dop rodat de 25 ml, se agită energic timp de 10 s, se lasă în repaus timp de 1 min și se repetă agitarea timp de 10 s. După 5 min, înălțimea spumei nu trebuie să depășească 2 mm.

Hidrofilie. Cel mult 10 s.

Într-un pahar de laborator de 1 000 ml, cu diametrul de 10 cm, plin cu apă cu temperatura de 20 ± 1 °C, se așază, cu precauție, cu ajutorul unei pensete, pe suprafața apei, 0,5 g vată hidrofiliă adusă la forma unui pătrat cu latura de 2 cm, în așa fel încât vata hidrofiliă să nu atingă marginile paharului. Se cronometrează timpul scurs pînă cînd vata hidrofiliă părăsește suprafața apei, fără a rămîne în imediata apropiere a acesteia. Determinarea se repetă de trei ori și se calculează media rezultatelor.

Substanțe solubile în apă. Cel mult 0,5%.

La 5,0 g vată hidrofiliă se adaugă 500 ml apă, într-un balon cu dop rodat, se cîntărește și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 30 min, agitînd des. Se completează cu apă la masa inițială și se filtrează. 400 ml filtrat se evaporă la siccitate într-o capsulă de porțelan în prealabil cîntărită. Capsula de porțelan cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Substanțe solubile în eter. Cel mult 0,5%.

10,0 g vată hidrofiliă se introduce într-un cartuș de hîrtie de filtru și se extrag cu eter (R) într-un aparat de extracție continuă, timp de 4 h. Soluția eterică din balonul aparatului, în prealabil cîntărit, se distilează și balonul cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 8,5%.

1 g vată hidrofiliă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 0,3%.

1 g vată hidrofiliă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Conservare. În ambalaje de polietilenă bine închise, ferit de lumină

GOSSYPIUM DEPURATUM MIXTUM

Vată hidrofiliă mixtă

Sinonim: vată hidrofiliă BC

Amestec de vată hidrofiliă și celofibră hidrofiliă. Conține cel mult 57,0% celofibră hidrofiliă raportat la substanța uscată.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Peri tectori lungi de bumbac și fibre de celofibră care formează fișii sau mase albe, ușoare, fără miros și fără gust (IX.D.1).

Caractere microscopice. Peri tectori unicelulari, în formă de panglici deseori răsuciți sau ondulați, cu pereții îngroșați, acoperiți cu cuticulă, cu lumenul redus; majoritatea perilor au lungimea de 25 — 50 mm și grosimea maximă de 25 — 40 μm; fibre lineare, care prezintă mai multe striatii longitudinale, paralele (IX.D.2).

Soluția A. 20,0 g vată hidrofiliă mixtă se introduce într-un pahar de laborator, se adaugă 200 ml apă proaspăt fiartă timp de 20 min, se cîntărește și se menține în baia de apă timp de 15 min. După răcire, se completează la masa inițială cu apă proaspăt fiartă timp de 20 min și răcită și se filtrează sub presiune redusă, presînd vata cu o baghetă de sticlă. Dacă soluția nu este limpede, pentru determinarea calciului, ciorurilor și sulfatilor, la 50 ml soluție se adaugă 1 ml acid nitric (R) și 40 ml eter (R) într-o pîlăie de separare și se agită. După separare, stratul apos se aduce într-o altă pîlăie de separare și se agită încă o dată cu 40 ml eter (R). După separare, stratul apos se filtrează.

Identificare

— La 0,1 g vată hidrofiliă mixtă se adaugă 1 ml cloriodură de zinc-soluție (R); perii de bumbac se colorează în violet-intens, iar fibrele de celofibră în violet-deschis.

Părți din specii de Gossypium. Resturi de capsule de bumbac și alte părți din plantă, cel mult 0,08%; noduri, cel mult 3,0% (IX.D.4).

Aciditate-alkalinitate

— La 20 ml soluție A se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în roz.

— La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în roz.

Calcium. Cel mult 0,015%.

10 ml soluție A se compară cu 1,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,15 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 4 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,04 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe reducătoare. La 10 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,15 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l; colorația roz trebuie să se mențină cel puțin timp de 5 min.

Substanțe colorante. 10,0 g vată hidrofiliă mixtă se îmbibă cu 100 ml alcool (R); după 10 min se filtrează, presînd vata cu o baghetă de sticlă; colorația a 10 ml filtrat nu trebuie să fie mai intensă decît colorația a 10 ml soluție-etalon preparată din 0,025 ml fer-E.c., 0,075 ml cobalt-E.c. și alcool (R) la 100 ml (IX.C.2).

Fluorescență. Vata hidrofiliă mixtă examinată în lumina ultravioletă la 366 nm, în strat de aproximativ 5 mm grosime, poate prezenta numai o slabă fluorescență violet-brună, cu câteva particule galbene, dar nu tre-

buie să prezinte, cu excepția citorva peri izolați, fluorescență albastru-intens.

Substanțe tensioactive. La 10,0 g vată hidrofiliă mixtă se adaugă 100 ml apă într-un balon cu dop rodat și după 2 h lichidul se decantează și vata se presează cu ajutorul unei baghete de sticlă. 10,0 ml lichid se introduce într-un cilindru gradat cu dop rodat de 25 ml, se agită energic timp de 10 s, se lasă în repaus timp de 1 min și se repetă agitarea timp de 10 s. După 5 min, înălțimea spumei nu trebuie să depășească 2 mm.

Hidrofiliile. Cel mult 10 s.

Într-un pahar de laborator de 1 000 ml, cu diametrul de 10 cm, plin cu apă cu temperatura de 20 ± 1 °C, se așază, cu precauție, cu ajutorul unei pensete, pe suprafața apei, 0,5 g vată hidrofiliă mixtă adusă la forma unui pătrat cu latura de 2 cm, astfel încât vata să nu atingă marginile paharului. Se cronometrează timpul scurs pînă cînd vata hidrofiliă mixtă părăsește suprafața apei, fără a rămîne în imediata apropiere a acesteia. Determinarea se repetă de trei ori și se calculează media rezultatelor.

Substanțe solubile în apă. Cel mult 0,6%.

La 5,0 g vată hidrofiliă mixtă se adaugă 500 ml apă, într-un balon cu dop rodat, se cîntărește și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 30 min, agitînd des. Se completează cu apă la masa inițială și se filtrează. 400 ml filtrat se evaporă la sicitate într-o capsulă de porțelan în prealabil cîntărită. Capsula de porțelan cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Substanțe solubile în eter. Cel mult 0,5%.

10,0 g vată hidrofiliă mixtă se introduce într-un cartuș de hîrtie de filtru și se extrag cu eter (R) într-un aparat de extracție continuă timp de 4 h. Soluția eterică din balonul aparatului, în prealabil cîntărit, se distilează și balonul cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Pierdere prin uscare. Cel mult 10,75%.

1 g vată hidrofiliă mixtă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 0,3%.

1 g vată hidrofiliă mixtă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. La 0,5 g vată hidrofiliă mixtă, uscată în prealabil la 105 °C pînă la masă constantă, se adaugă 50 ml acid sulfuric (R) 595 g/l într-un balon cu dop rodat, se agită timp de 30 min și se filtrează sub presiune redusă printr-un creuzet filtrant G₄, în prealabil cîntărit. Creuzetul filtrant cu reziduu se spală de trei ori cu cîte 10 ml acid sulfuric (R) 595 g/l, cu care în prealabil s-a spălat balonul, o dată cu 50 ml acid sulfuric (R) 1 mol/l și apoi cu cîte 50 ml apă, pînă cînd apele de spălare sînt neutre la hîrtia indicator universal (I). Peste reziduu din creuzetul filtrant se adaugă 40 ml amoniac 100 g/l (R) și după 10 min se filtrează sub presiune redusă. Peste reziduu se mai adaugă apoi de încă trei ori 50 ml apă și de fiecare dată, după 15 min, se filtrează sub presiune redusă. Creuzetul filtrant cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Concentrația în celofibră a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = 100 - \left(\frac{m_1 \cdot K}{m_2} \cdot 100 \right)$$

în care:

- c = concentrația în celofibră a probei de analizat (% m/m);
- m₁ = masa reziduuului (în grame);
- m₂ = masa probei luate în lucru (în grame);
- K = factor de corecție a masei reziduuului (= 1,02).

Conservare. În ambalaje de polietilenă bine închise, ferit de lumină.

GRANULATA

Granulate

Granulatele sînt preparate farmaceutice solide, constituite din particule de formă neregulată, vermiculară, cilindrică sau sferică; conțin substanțe active și substanțe auxiliare și sînt destinate administrării pe cale orală.

În funcție de tehnologia de preparare granulatele pot fi: zaharuri granulate și granulate acoperite.

Zaharurile granulate sînt constituite din agregate de substanțe active, zahăr și alte substanțe auxiliare. În cazul *zaharurilor granulate efervescente*, substanțele auxiliare sînt reprezentate, în principal, de o substanță acidă și una alcalină.

Granulatele acoperite sînt constituite din substanțe active și substanțe auxiliare. Sînt acoperite cu unul sau mai multe straturi continue și uniforme, formate din substanțe cu rol de protecție sau cu rol de dirijare a eliberării substanțelor active.

Preparare. Substanțele active și substanțele auxiliare se aduc la gradul de finețe prevăzut, se omogenizează și se grauulează pe cale umedă sau uscată. Dacă este cazul, granulatele astfel obținute se acoperă cu unul sau mai multe straturi continue și uniforme, constituite din zahăr sau alte substanțe dulci, sau cu pelicule subțiri din diferite substanțe.

La prepararea granulelor se pot folosi corectori de gust și de miros. Se pot folosi coloranți admiși de Ministerul Sănătății.

În formula de preparare, talcul trebuie să fie de cel mult 3%, acidul stearic de cel mult 1%, stearatul de magneziu sau stearatul de calciu de cel mult 1% și aerosilul de cel mult 10% din masa granulatului.

Descriere. Granulatele se prezintă sub formă de fragmente vermiculare, cilindrice sau sferice, pe cît posibil uniforme, cu gustul, mirosul

și culoarea caracteristice substanțelor folosite. Granulele acoperite trebuie să prezinte un înveliș uniform și continuu.

Mărimea particulelor. Conținutul unui recipient în prealabil cîntărit (sau cel puțin 20 g granulate) se aduce în sita cu latura ochiului de 0,8 mm prevăzută cu capac și recipient, se agită ușor și se cîntărește din nou. Diferența dintre cele două cîntăriri nu trebuie să depășească 10% din masa de granulate luată în lucru.

Dezagregare (IX.E.1 — metoda B). Se iau în lucru 3 g granulate. Zaharurile granulate trebuie să se dezagrege în apă în cel mult 15 min, dacă nu se prevede altfel.

Zaharurile granulate efervescente trebuie să se dizolve sau să se disperseze în apă, cu efervescență, în cel mult 5 min; vasul nu se agită în timpul determinării.

Granulele acoperite trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă (R) în cel mult 1 h, dacă nu se prevede altfel.

Granulele acoperite enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în 2 h în pepsină-soluție acidă (R), dacă nu se prevede altfel, și trebuie să se dezagrege în cel mult 1 h în pancreatină-soluție alcalină (R), dacă nu se prevede altfel.

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I.

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abateri admise
pină la 10 g	±5%
10 g pină la 50 g	±3%
50 g pină la 100 g	±2%
100 g și mai mult de 100 g	±1%

Dozare. Conținutul în substanță activă se determină conform prevederilor din monografia respectivă, folosind amestecul obținut prin omogenizarea conținutului din cel puțin trei recipiente. Față de conținutul declarat în substanță activă se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II, dacă nu se prevede altfel.

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abateri admise
pină la 0,1%	±10%
0,1% pină la 0,5%	±7,5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±5%

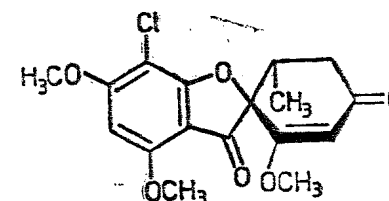
Observație. Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede testul de dizolvare (IX.E.2).

Conservare. În recipiente bine închise.

Granulele efervescente se păstrează în recipiente bine închise și în prezența unei substanțe deshidratante.

GRISEOFULVINUM

Griseofulvină

C₁₇H₁₇ClO₆M_r 352,8

Griseofulvina este (1'S,6'R)-7-cloro-2',4,6-trimetoxi-6'-metilspiro [benzofuran-2(3H),1'-[2]ciclohexen]-3,4'-dionă, obținută din anumite tulpini de *Penicillium griseofulvum* sau preparată prin alte metode. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 102,0% C₁₇H₁₇ClO₆ raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 900 μg griseofulvină (C₁₇H₁₇ClO₆)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, fără miros, fără gust (IX.B).

Mărimea particulelor. 20 mg griseofulvină se suspendă în 1 ml polisorbata 80—soluție (R), se omogenizează și se examinează mărimea particulelor la un microscop prevăzut cu micrometru. Diametrul particulelor trebuie să fie de cel mult 5 μm; se admit rare particule cu diametrul de cel mult 30 μm.

Solubilitate. Solubilă în cloroform și dimetilformamidă, greu solubilă în alcool absolut și metanol, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu griseofulvină (e.n.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 5 mg griseofulvină se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R) și se adaugă 5 mg dicromat de potasiu (R) pulverizat; apare o colorație roșu-vișinie.

Punct de topire: 217 — 222 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: [α]_D²⁰ = +354° pină la +364° (1% m/V în dimetilformamidă R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 0,375 g griseofulvină se dizolvă în dimetilformamidă (R) și se completează cu același solvent la 5 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,60 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Aciditate. 0,25 g griseofulvină se suspendă în 20 ml alcool (R) în prealabil neutralizat, la fenolftaleină (I). Se adaugă cel mult 1 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Substanțe solubile în eter de petrol. Cel mult 0,2%.

1 g griseofulvină se agită cu 20 ml eter de petrol (R). Se lasă să se depună și se filtrează într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. Operațiunea se repetă de două ori cu cîte 10 ml eter de petrol (R). Lichidele reunite se evaporă la siccitate și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,0%.

0,5 g griseofulvină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g griseofulvină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează pe cale orală 0,5 ml dintr-o suspensie care conține griseofulvină 200 mg/ml în tragacanta (R) 10 g/l. Timpul de observație este de 48 h.

Dozare. *Griseofulvină.* 0,1 g griseofulvină se dizolvă în alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 200 ml, într-un balon cotate. 10 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta soluției la 291 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 291 \text{ nm} = 686.$$

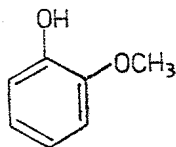
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

GUAIACOLUM

Guaiacol



$C_7H_8O_2$

M_r 124,1

Guaiacolul este 2-metoxifenol. Conține cel puțin 98,0% 2-metoxifenol.

Descriere. Cristale incoloro sau albe, cu miros caracteristic și gust arzător (IX. B).

Solubilitate. Solubil în 10 ml glicerol, în 60 ml apă, ușor solubil în alcool, cloroform, eter, parafină lichidă și uleiuri grase (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g guaiacol se dizolvă în 10 ml alcool (R).

Identificare

— 50 mg guaiacol se dizolvă în 5 ml alcool (R) și se adaugă 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastră. Se adaugă clorură de fer (III) 30 g/l în exces; colorația devine verde, apoi roșie-brună.

— 50 mg guaiacol se dizolvă în 1 ml apă și se adaugă 0,05 ml acid nitric (R); apare o colorație roșie care devine galben-brună.

— 1,0 g guaiacol se topește prin ușoară încălzire și se aduce peste 1 ml acid sulfuric (R). Se adaugă 0,05 ml formaldehidă (R); la zona de contact a celor două lichide trebuie să se formeze un inel violet.

Punct de topire: 28–32 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 5,0 ml soluție A se adaugă 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 0,1 ml roșu de metil-soluție (I). Trebuie să se folosească cel mult 0,05 ml acid clorhidric 0,1 mol/l respectiv hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pentru a schimba colorația soluției.

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Hidrocarburi. 1,0 g guaiacol se încălzește ușor cu 1 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R); după răcire, amestecul se prinde într-o masă albă cristalină care trebuie să se dizolve complet în 20 ml apă.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,5 g guaiacol se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,30 ml cobalt-E.c., 0,50 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

— **Reziduu prin calcinare.** Cel mult 0,1%.

0,5 g guaiacol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g guaiacol se dizolvă în 20 ml n-butilamină (R) în prealabil neutralizată cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l la azoviolet-soluție (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,012414 g $C_7H_8O_2$.

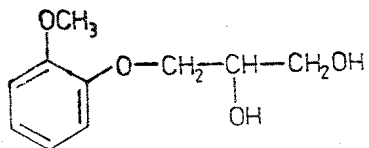
Conservare. Ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Observație. Guaiacolul lichid este un amestec de guaiacol topit și creozot (100:0,5).

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Expectorant; antiseptic; deodorant.

GUAIFENESINUM

Guaifenesină

 $C_{16}H_{14}O_4$

M, 198,2

Guaifenesina este 3-(2-metoxifenoxi)-1,2-propandiol. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{16}H_{14}O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă sau aproape albă, cu miros caracteristic și gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool și cloroform, solubilă în apă, greu solubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g guaifenesină se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu guaifenesină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 50 mg guaifenesină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (*R*) și se adaugă 0,05 ml formaldehidă (*R*); apare o colorație roșu-violetă.

— 50 mg guaifenesină se dizolvă, prin încălzire, în 3 ml hidroxid de sodiu 40 g/l (*R*). Peste soluția răcită se adaugă un amestec preparat în prealabil din 0,5 ml nitrit de sodiu (*R*) 10 g/l și 7 ml acid sulfanilic 10 g/l (*R*) și 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*); apare o colorație galbenă până la galben-portocalie.

Punct de topire: 78–82 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 – 7,0 (2,0% m/V) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,025%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

2-Metoxifenol. Cel mult 0,03%.

1 g guaifenesină se introduce într-un balon cotat de 100 ml, se dizolvă în 25 ml apă, se adaugă 1 ml hexacianoferrat (III) de potasiu (*R*) 100 g/l și se agită; se adaugă 5 ml 4-aminofenazonă (*R*) 5 g/l, se închide balonul

și se agită timp de 5 s. Soluția se completează imediat la 100 ml cu hidrogenocarbonat de sodiu (*R*) 5 g/l (soluția-probă). După 15 min de la adăugarea 4-aminofenazonii se determină absorbanta soluției-probă la 500 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții și din aceiași reactivi ca soluția-probă.

Absorbanta soluției-probă nu trebuie să fie mai mare decât absorbanta unei soluții-etalon obținute în aceleași condiții și din aceiași reactivi ca soluția-probă din 3 ml 2-metoxifenol (guaiacol) (*s.r.*) 0,01% m/V (IX.C.24.1).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,2 g guaifenesină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (*R*). După 15 min de la adăugarea acidului sulfuric, colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,30 ml fer-E.c., 0,80 ml cobalt-E.c., 0,08 ml cupru-E.c. și acid clorhidric 100 g/l (*R*) la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g guaifenesină se usucă la 65 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g guaifenesină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g guaifenesină se dizolvă în 50 ml alcool absolut (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat; 5 ml din această soluție se diluează cu alcool absolut (*R*) la 100 ml și se determină absorbanta la 274 nm.

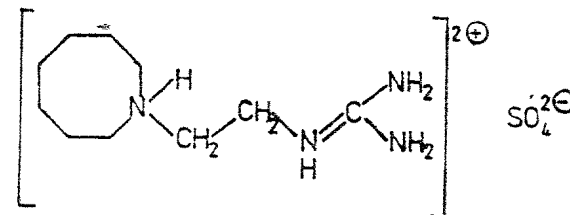
$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 274 nm = 120.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de căldură.

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Expectorant.

GUANETHIDINI SULFAS

Sulfat de guanetidină

 $C_{10}H_{22}N_4 \cdot H_2SO_4$

M, 296,4

Sulfatul de guanetidină este sulfat de 1-[2-(1-perhidroazocinil)-etil]-guanidină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{22}N_4 \cdot H_2SO_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool, clorofom și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g sulfat de guanetidină se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu sulfat de guanetidină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 1 ml 1-naftol în alcool (R), se răcește la aproximativ 10 °C și se adaugă 0,5 ml hipobromit de sodiu-soluție (R); apare o colorație roșie.

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml acid fosfomolibdenic 10 g/l (R) și se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R); se formează un precipitat albastru.

— La 5 ml soluție A se adaugă 4 ml acid picric 10 g/l (R) și se lasă în repaus timp de 15 min; se formează un precipitat cristalin care, după separare prin filtrare, spălare cu apă și uscarea la 105 °C, se topește la 150 – 154 °C.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,7 – 6,0 (soluția A) (IX.C.22).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,5%.

0,5 g sulfat de guanetidină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g sulfat de guanetidină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g sulfat de guanetidină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, într-un amestec format din 25 ml acid acetic (R) și 25 ml anhidridă acetică (R). După răcire se adaugă 0,1 ml 1-naftolbenzeină în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație verde.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02964 g $C_{10}H_{22}N_4 \cdot H_2SO_4$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antihipertensiv.

GUMMI ARABICUM

Gumă arabică

Sinonim: Acaciae gummi

Produs întărit și uscat la aer, obținut prin exsudația naturală sau provocată prin incizia ramurilor și trunchiului arborelui *Acacia senegal* (L.) Willdenow și a altor specii de *Acacia* (Mimosaceae).

Descriere. Caractere macroscopice. Fragmente neregulate de dimensiuni diferite, globuloase, ovoide sau reniforme, alb-gălbui, galbene sau cu nuanțe roșiatică, opace, friabile, cu spărtură netedă și lucioasă; prezintă uneori în centru o mică cavitate. Fără miros, gust fad, mucilaginos.

Caractere microscopice. Pulberea este albă sau slab-gălbuie și prezintă fragmente angulare neregulate, incolore și strălucitoare, urme de țesuturi vegetale sau granule de amidon. Nu trebuie să prezinte membrane stratificate (IX.D.2; IX.D.3).

Solubilitate. Parțial solubilă, în timp, în 2 ml apă, lăsînd un reziduu minim de resturi vegetale. Se formează un mucilag incolor sau gălbui, dens, viscos, adeziv, translucid, cu reacție acidă la hîrtia de turnesol albastră (I).

Guma arabică este practic insolubilă în alcool, eter și glicerol (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g pulbere de gumă arabică se dizolvă în 40 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— 1 g pulbere de gumă arabică se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 2 ml alcool (R) și se agită; se formează un gel viscos. Se adaugă 10 ml apă; amestecul devine fluid.

— La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acetat bazic de plumb (II)-soluție (R); se formează un precipitat alb. Reacția are loc chiar cu o soluție de gumă arabică foarte diluată (1 : 10 000).

— 0,25 g pulbere de gumă arabică se dizolvă, prin agitare, în 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și 0,5 ml tinctură de guaiac (R) sau 0,5 ml benzidină în alcool (R). După cîteva minute apare o colorație albastru-închis sau verde-albăstrui.

— La 5 ml soluție A se adaugă, treptat și sub agitare, 10 ml alcool (R); soluția se tulbură. Se adaugă 0,5 ml acid acetic 300 g/l (R); se formează un precipitat alb. Precipitatul se filtrează; filtratul se tulbură la adăugarea a cîteva mililitri de oxalat de amoniu 40 g/l (R).

Agar și tragacanta. La 2 ml soluție A se adaugă 8 ml apă și 0,2 ml acetat de plumb (II) (R) 95 g/l în apă proaspăt fiartă și răcită; soluția nu trebuie să se tulbure prin agitare.

— La 0,1 g pulbere de gumă arabică se adaugă 1 ml iod 0,01 mol/l; nu trebuie să apară o colorație roșie sau verde-brună.

Agar și gumă de Sterculia. La 50 mg pulbere de gumă arabică, aduse pe o lamă de microscop, se adaugă 0,2 ml roșu de ruteniu-soluție (R) proaspăt preparată; preparatul examinat la microscop nu trebuie să prezinte particule colorate în roșu.

Amidon, dextrină. La 10 ml soluție A proaspăt fiartă și răcită se adaugă 0,1 ml iod 0,05 mol/l; nu trebuie să apară o colorație albastră sau brun-roșiatică.

Zaharoză, fructoză. 1 ml soluție A se diluează cu 4 ml apă; se adaugă 0,1 g rezorcinol (R) și 2 ml acid clorhidric (R) și se încălzește în baia de apă timp de 1 min; nu trebuie să apară o colorație galbenă sau roz.

Taninuri. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) (R) 105 g/l; se formează un precipitat gelatinos. Precipitatul și soluția nu trebuie să se coloreze în albastru-închis.

Substanțe insolubile. Cel mult 0,5%.

La 5 g pulbere de gumă arabică se adaugă 100 ml apă și 14 ml acid clorhidric (R) 70 g/l și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min, agitând din când în când. Soluția fierbinte se filtrează printr-un filtru în prealabil eintărit. Filtrul se spală cu apă încălzită la aproximativ 80 °C și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Pierdere prin uscare. Cel mult 15,0%.

0,5 g gumă arabică se usucă la 105°C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 5,0%.

0,5 g gumă arabică se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Contaminare microbială. Guma arabică nu trebuie să conțină *Escherichia coli* și *Salmonella sp.* (IX.F.3).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

Observație. În preparatele farmaceutice trebuie să se folosească numai *Gummi arabicum desenzymatum*.

GUMMI ARABICUM DESENZYMATUM

Gumă arabică desenzimată

Sinonim: Acaciae gummi desenzymatum

Preparare

Gummi arabicum

100 g

Aqua destillata

200 g

Guma arabică se spală în prealabil, repede, cu apă pînă cînd apele de spălare devin limpezi. Se introduce într-un săculeț de tifon și se cufundă într-un vas în care se află masa de apă prevăzută. Soluția obținută, filtrată prin flanelă, se ține pe baia de apă timp de 30 min. În continuare, soluția se evaporă la sicitate sub presiune redusă, în baia de apă, la o temperatură care să nu depășească 60 °C. Reziduul se pulverizează (VI).

Descriere. Pulbere fină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust fad și mucilaginos.

Solubilitate. Solubilă în 2 ml apă, practic insolubilă în alcool, eter și glicerol (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g gumă arabică desenzimată se dizolvă în 40 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— 1 g gumă arabică desenzimată se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 2 ml alcool (R) și se agită; se formează un gel viscos. Se adaugă 10 ml apă; amestecul devine fluid.

— La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acetat bazic de plumb (II)-soluție (R); se formează un precipitat alb. Reacția are loc chiar cu o soluție de gumă arabică desenzimată foarte diluată (1 : 10 000).

— La 5 ml soluție A se adaugă, treptat și sub agitare, 10 ml alcool (R); soluția se tulbură. Se adaugă 0,5 ml acid acetic 300 g/l (R); se formează un precipitat alb. Precipitatul se filtrează; filtratul se tulbură la adăugarea a cîțiva mililitri de oxalat de amoniu 40 g/l (R).

Oxidaze și peroxidaze. 0,25 g gumă arabică desenzimată se dizolvă, prin agitare, în 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și 0,5 ml tinctură de guaiac (R) sau 0,5 ml benzidină în alcool (R). Nu trebuie să apară o colorație albastru-închis sau verde-albăstruie timp de 10 min.

Agar și tragacanta. La 2 ml soluție A se adaugă 8 ml apă și 0,2 ml acetat de plumb (II) (R) 95 g/l în apă proaspăt fiartă și răcită; soluția nu trebuie să se tulbure prin agitare.

— La 0,1 g gumă arabică desenzimată se adaugă 1 ml iod 0,01 mol/l; nu trebuie să apară o colorație roșie sau verde-brună.

Agar și gumă de Sterculia. La 50 mg gumă arabică desenzimată, aduse pe o lamă de microscop, se adaugă 0,2 ml roșu de ruteniu-soluție (R), proaspăt preparată; preparatul examinat la microscop nu trebuie să prezinte particule colorate în roșu.

Amidon, dextrină. La 10 ml soluție A proaspăt fiartă și răcită se adaugă 0,1 ml iod 0,05 mol/l; nu trebuie să apară o colorație albastră sau brun-roșiatică.

Zaharoză, fructoză. 1 ml soluție A se diluează cu 4 ml apă; se adaugă 0,1 g rezorcinol (R) și 2 ml acid clorhidric (R) și se încălzește în baia de apă timp de 1 min; nu trebuie să apară o colorație galbenă sau roz.

Taninuri. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) (R) 105 g/l; se formează un precipitat gelatinos. Precipitatul și soluția nu trebuie să se coloreze în albastru-închis.

Pierdere prin uscare. Cel mult 10,0%.

0,5 g gumă arabică desenzimată se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 5,5%.

0,5 g gumă arabică desenzimată se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Contaminare microbială. Guma arabică desenzimată nu trebuie să conțină *Escherichia coli* și *Salmonella sp.* (IX.F.3).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

HELIANTHI OLEUM

Ulei de floarea-soarelui

Uleiul de floarea-soarelui este uleiul fix obținut, prin presare la rece și centrifugare sau prin alte procedee mecanice, din semințele fără pericarp ale plantei *Helianthus annuus* L. (*Compositae*).

Descriere. Lichid uleios, limpede, de culoare galben-aurie, cu miros slab caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în benzină, cloroform, eter și ulei de terebentină, greu solubil în alcool și insolubil în apă (IX.C.1).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,917 - 0,924$ (IX.C.3).

Indice de aciditate. Cel mult 2 (IX.C.5.1).

Indice de iod: 119 — 136 (IX.C.5.4).

Se determină luând în lucru 0,15 g ulei de floarea-soarelui.

Indice de peroxid. Cel mult 10 (IX.C.5.5).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,473 - 1,476$ (IX.C.5.6).

Indice de saponificare: 185 — 196 (IX.C.5.7).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie de gaze” (IX.C.26.3), folosind sistemul descris în cele ce urmează și o soluție-probă preparată astfel:

Proba de analizat se menține pe sulfat de sodiu anhidru (R) timp de 24 h. Se introduc 0,5 g ulei de floarea-soarelui anhidrizat și 2 ml hidroxid de sodiu (R) 0,5 mol/l în metanol absolut (R) într-un balon de acetilare, prevăzut cu refrigerent ascendent, în care se barbotează un curent de nitrogen (R). Se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 10 — 15 min pînă la dispariția completă a bulelor de grăsime. Se adaugă, prin refrigerent, 2 ml acid percloric (R) 600 g/l și se continuă fierberea la reflux încă 2 — 3 min.

Se adaugă 5 ml n-heptan (R) și se încălzește la fierbere, la reflux, încă 1 min. Se lasă să se răcească și se adaugă clorură de sodiu-soluție saturată (R) pînă la umplerea balonului. Stratul superior se scoate cu ajutorul unei pipete, se trece într-un flacon cu dop care conține 2 g sulfat de sodiu anhidru (R) și se lasă în repaus timp de 10 min.

Sistemul cromatografic folosit este format dintr-o coloană de oțel cu lungimea de 1,5 m și diametrul interior de 4 mm, umplută cu etilenglicol succinat (LAC 886) 10% pe diatomit (Chromosorb W) 60 — 80 mesh. Temperatura coloanei este de 190 °C, temperatura camerei de evaporare este de 300 °C, temperatura detectorului este de 250 °C. Se folosește detector de ionizare cu flacără, gazul purtător este nitrogen (R), cu un debit de 30 — 40 ml/min, gazul auxiliar este hidrogen (R), cu un debit de 25 ml/min și aer cu un debit de 300 ml/min. Volumul injectat este de 1,0 μl.

În proba de analizat pot să se identifice nouă acizi grași care apar pe cromatogramă în următoarea ordine dată de timpii de reținere: acid miristic, acid palmitic, acid palmitoleic, acid stearic, acid oleic, acid linoleic, acid linolenic, acid arahic și acid erucic.

Conținutul în acizi grași se calculează prin raportarea suprafeței picului caracteristic fiecărui acid gras la suma suprafețelor tuturor picurilor obținute pe cromatogramă.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece.

HELIANTHI OLEUM NEUTRALISATUM

Ulei de floarea-soarelui neutralizat

Preparare

<i>Helianthi Oleum</i>	100 g
<i>Natrii carbonas</i> (R)	q.s.
<i>Aqua destillata</i>	q.s.

Se determină indicele de aciditate al uleiului și se exprimă aciditatea liberă în acid oleic % m/m.

Dacă uleiul de floarea soarelui are indicele de aciditate mai mic sau egal cu 0,2, neutralizarea nu mai este necesară.

Pentru neutralizare se folosește o cantitate de carbonat de sodiu (R), egală cu de două ori cantitatea de acid oleic din uleiul de floarea-soarelui folosit dizolvat, prin încălzire la 40 °C, într-o cantitate de apă egală cu jumătate din masa carbonatului de sodiu. Soluția obținută se adaugă, picătură cu picătură și sub agitare energică, peste uleiul încălzit la aproximativ 40 °C. După 24 h, uleiul de floarea-soarelui se decantează într-un flacon peste 5 g sulfat de sodiu anhidru (R), se agită energic și se filtrează după alte 24 h.

Descriere. Lichid uleios, limpede, de culoare galben-aurie, fără miros sau cu miros slab caracteristic.

Uleiul de floarea-soarelui neutralizat trebuie să corespundă prevederilor de la *Helianthi Oleum*.

Indice de aciditate. Cel mult 0,2 (IX.C.5.1).

Indice de peroxid. Cel mult 5 (IX.C.5.5).

Absorbția luminii. Absorbanța soluției 0,1% m/V în ciclohexan (R) determinată la 270 nm trebuie să fie de cel mult 0,25 (IX.C.24.1).

Conservare. În recipiente de capacitate mică, închise etanș, ferit de lumină.

Observație. La prepararea soluțiilor injectabile uleioase și a picăturilor pentru ochi se folosește uleiul de floarea-soarelui neutralizat și sterilizat cu aer cald timp de 3 h la 140 °C.

HEPARINUM NATRICUM

Heparină sodică

Heparina sodică este un amestec de săruri de sodiu ale unor mucopolizaharide sulfatate, acide, obținute din organe animale, care au proprietatea de a prelunge timpul de coagulare al sîngelui.

Activitatea biologică este de cel puțin 95 U.I./mg, cînd heparina sodică este obținută din plămîn și de cel puțin 140 U.I./mg, cînd heparina sodică este obținută din alte țesuturi, raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, cu miros slab caracteristic (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Solubilă în 20 ml apă, practic insolubilă în alcool, clorform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1 g heparină sodică se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat.

Identificare. Soluția folosită la „Dozare” trebuie să prelungească timpul de coagulare al sîngelui de bovine.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$ pînă la $+55^\circ$ (soluția A) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 2,5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,80 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,0 – 8,0 (1,0% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,005%.

5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.1).

Cloruri. Cel mult 0,005%.

2,5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion clorură) (IX.C.13).

Proteine. Lipsă.

1,25 ml soluție A se diluează cu apă la 5 ml și se adaugă, picătură cu picătură, 1 ml acid tricloracetic 200 g/l (R); soluția trebuie să rămînă limpede timp de 10 min.

Pierdere prin uscare. Cel mult 12,0%.

0,1 g heparină sodică se usucă la 60 °C, în vid, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 41,0%.

0,1 g heparină sodică se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține heparină sodică 333 U.I./ml.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține heparină sodică 1 000 U.I./ml în apă pentru preparate injectabile.

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea biologică a heparinei” (IX.F.12).

Limitele fiduciale de eroare ale activității stabilite trebuie să fie cuprinse între 80% și 125% față de activitatea declarată (IX.F.16).

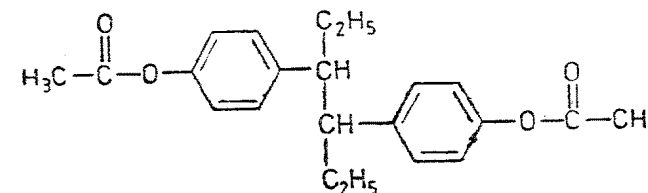
Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Observație. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze activitatea biologică a produsului raportată la substanța uscată.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Anticoagulant.

HEXESTROLI DIACETAS

Diacetat de hexestrol



$C_{22}H_{26}O_4$

M_r 354,5

Diacetatul de hexestrol este 3,4-bis-(4-acetoxifenil)-hexan. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{22}H_{26}O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale aciculare sau pulbere cristalină albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Solubil în clorform, puțin solubil în alcool și eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Soluția A. 1,5 g diacetat de hexestrol se agită cu 15 ml apă timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 15 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 5 mg diacetat de hexestrol se adaugă 2 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R), se încălzește la fierbere timp de 1 min, se adaugă

3 ml alcool (*R*) și se răcește; se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (*R*), 0,5 ml acid sulfanilic 10 g/l (*R*) și 0,5 ml acid clorhidric (*R*); apare o colorație roșie.

— 5 mg diacetat de hexestrol se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C în 1 ml metanol (*R*), se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*), 0,5 ml amoniac 100 g/l (*R*) și 1 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); în timp, se formează un precipitat alb, cristalin (deosebire de stilbestrol).

Punct de topire: 135 – 139 °C (IX.C.10).

Arsen. 1,0 g diacetat de hexestrol nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (*R*) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g diacetat de hexestrol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g diacetat de hexestrol se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. La 0,1 g diacetat de hexestrol se adaugă 10 ml hidroxid de potasiu (*R*) 0,5 mol/l în metanol (*R*) și se încălzește pe baia de apă, la reflux, timp de 30 min. După răcire se adaugă 50 ml acid acetic (*R*), se agită pînă la dizolvare, se adaugă 1 g bromură de potasiu (*R*), 2 ml acid sulfuric (*R*), 25 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l și se lasă în repaus, la întuneric timp de 10 min. Se adaugă 1 g iodură de potasiu (*R*), 100 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-verzuie. Se adaugă 4 ml amidon-soluție (*I*) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă cînd colorația albastră devine verzuie.

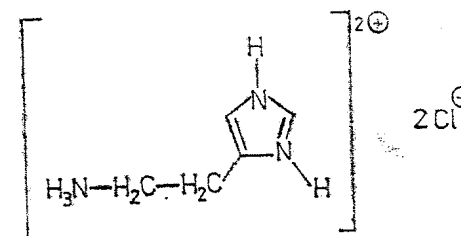
1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,00443 g $C_{22}H_{26}O_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Estrogen.

HISTAMINI DIHYDROCHLORIDUM

Diclorhidrat de histamină



$C_5H_9N_3 \cdot 2HCl$

M_r 184,1

Diclorhidratul de histamină este diclorhidrat de 4-(2-aminoetil)-imidazol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_5H_9N_3 \cdot 2HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust arzător, acru, sărat (toxic) (IX.B); higroscopic.

La lumină se colorează. Se topește la aproximativ 245 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Solubil în 0,5 ml apă, 10 ml alcool, foarte greu solubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g diclorhidrat de histamină se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu diclorhidrat de histamină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— La 1 ml soluție A se adaugă 2 ml acid sulfanilic 10 g/l (*R*), 0,15 ml nitrit de sodiu-soluție (*R*), se agită și se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*); apare o colorație roșu-portocalie.

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (*R*) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cazeos.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incolore (IX.C.2).

Alcalinitate-aciditate. La 2 ml soluție A se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (*I*). Trebuie să se folosească cel mult 1 ml acid clorhidric 0,01 mol/l pentru ca soluția să se coloreze în roșu. La 2 ml soluție A se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (*I*). Trebuie să se folosească cel mult 1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l pentru ca soluția să se coloreze în galben.

Amoniu. 1 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml, se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*) și 1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-

soluție alcalină (R); precipitatul format nu trebuie să fie galben sau galben-brun.

Fosfați. 1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru fosfați (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0025%.

8 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfați. 1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Histidină, ttiptofan. La 1 ml soluție A se adaugă 2 ml acid sulfanilic 10 g/l (R), 0,15 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și se agită. Se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație roșu-portocalie. Se agită cu 5 ml 1-pentanol (R); stratul alcoolic trebuie să rămână incolor.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 50 mg diclorhidrat de histamină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g diclorhidrat de histamină se usucă la 105°C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g diclorhidrat de histamină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g diclorhidrat de histamină se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 5 ml acid nitric 100 g/l (R), 25 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 5 ml toluen (R), 5 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică. 1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,009204 g $C_5H_9N_3 \cdot 2HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum*

Acțiune farmacologică și întrebuițări. Vasodilatator; stimulator al secreției gastrice, folosit în scop diagnostic.

HYDRARGYRI OXYDUM FLAVUM

Oxid galben de mercur

HgO

M_r 216,6

Oxidul galben de mercur conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% HgO.

Descriere. Pulbere amorfă, fină, grea, galbenă sau galben-portocalie, fără miros (IX.B).

La lumină se descompune. Prin încălzire se colorează în roșu; la calcinare se descompune și se volatilizează.

Solubilitate. Practic insolubil în alcool și apă (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi diluați.

Identificare

— 0,5 g oxid galben de mercur se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R). La 5 ml soluție se adaugă, picătură cu picătură, iodură de potasiu (R) 10 g/l; se formează un precipitat roșu, solubil în exces de reactiv.

— La 5 ml din soluția preparată anterior se adaugă 0,25 ml sulfură de sodiu-soluție (R); se formează un precipitat negru.

Alcalinitate. 1,0 g oxid galben de mercur se agită cu 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează; filtratul trebuie să prezinte reacție neutră la hirtia de turnesol.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

0,2 g oxid galben de mercur se agită cu 10 ml apă timp de 5 min, se filtrează și se completează la 10 ml prin spălarea filtrului cu apă. Filtratul se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Nitrați. La 0,5 g oxid galben de mercur se adaugă 2 ml apă și 2 ml acid sulfuric (R). După răcire, peste soluție se suprapun 2 ml sulfat de fer (II)-soluție (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Sulfați. 0,2 g oxid galben de mercur se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 10 min.

Oxid roșu de mercur. La 0,5 g oxid galben de mercur se adaugă o soluție preparată din 1 g acid oxalic (R), 1 ml amoniac concentrat (R), 10 ml apă și se încălzește pe baia de apă timp de 2 h; precipitatul format nu trebuie să conțină particule colorate în roșu.

Săruri mereuroase. 0,5 g oxid galben de mercur se dizolvă în 25 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția trebuie să fie limpede. O eventuală turbureală trebuie să dispară prin încălzire.

Reziduu prin calcinare. 0,2 g oxid galben de mercur se calcinează (sub nișă) pînă la masă constantă; nu trebuie să rămână un reziduu ponderabil.

Dozare. 0,5 g oxid galben de mercur se dizolvă prin ușoară încălzire într-un amestec format din 10 ml apă și 6 ml acid nitric 250 g/l (R). Se diluează cu apă la 150 ml, se adaugă 2 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație roz-roșiatică.

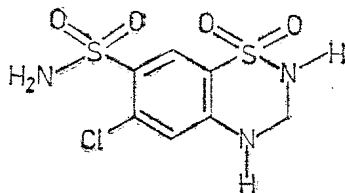
1 ml tiocianat de amoniu 0,1 mol/l corespunde la 0,01083 g HgO.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum*.

Acțiune farmacologică și întrebuițări. Antiseptic; astringent; caustic.

HYDROCHLOROTHIAZIDUM

Hidroclorotiazidă


 $C_7H_8ClN_2O_4S_2$
 M_r 297,7

Hidroclorotiazida este 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,5% $C_7H_8ClN_2O_4S_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau foarte slab gălbuie, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în acetonă, greu solubilă în alcool, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 1,0 g hidroclorotiazidă se agită cu 20 ml apă timp de 5 min și se filtrează printr-un filtru dublu; soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu hidroclorotiazidă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l prezintă două maxime: la 273 nm și la 323 nm (IX.C.24.1).

— 0,2 g hidroclorotiazidă se amestecă cu 0,2 g hidroxid de sodiu (R) și se încălzește pînă la topire; se formează amoniac care albăstrește hîrtia de turnesol roșie (I). După răcire, amestecul se dizolvă în 10 ml apă și se filtrează.

— La 3 ml din soluția filtrată de mai sus se adaugă 2 ml iod 0,05 mol/l, se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește pînă la decolorare și se adaugă 0,15 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

— 3 ml soluție filtrată se acidulează cu acid nitric 250 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Punct de topire: 267 — 271 °C (la microscop) (IX.C.10).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfăți. Cel mult 0,05%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Amine aromatice primare libere. 80 mg hidroclorotiazidă se dizolvă în 100 ml acetonă anhidră (R), într-un balon cotat. 1,0 ml din această soluție se diluează cu 9 ml acid clorhidric 1 mol/l, se adaugă 0,1 ml nitrit de sodiu (R) 40 g/l și se lasă în repaus timp de 1 min. Se adaugă 0,2 ml acid sulfamic (R) 40 g/l, se agită și după 3 min se adaugă 0,8 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (R) 20 g/l în alcool 50° și se lasă în repaus timp de 2 min (soluția-probă). Se determină imediat absorbanta soluției la 518 nm, folosind ca lichid de compensare un amestec format din 1 ml acetonă anhidră (R) și 9 ml acid clorhidric 1 mol/l la care se adaugă 0,1 ml nitrit de sodiu (R) 40 g/l, 0,2 ml acid sulfamic (R) 40 g/l și 0,8 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (R) 20 g/l în alcool 50°, în aceleași condiții cu soluția-probă. Absorbanta soluției-probă trebuie să fie de cel mult 0,11 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,5%.

0,5 g hidroclorotiazidă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

1 g hidroclorotiazidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g hidroclorotiazidă se dizolvă în 20 ml piridină anhidră (R), se adaugă azoviolet în benzen (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01488 g $C_7H_8ClN_2O_4S_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Diuretic.

HYDROCORTISONI ACETAS

Acetat de hidrocortizonă

 $C_{23}H_{32}O_6$
 M_r 404,5

Acetatul de hidrocortizonă este 21-acetoxi-11 β,17-dihidroxi-4-pregnen-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{23}H_{32}O_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust amar, persistent (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în dioxan, foarte puțin solubil în alcool și cloroform, foarte greu solubil în eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acetat de hidrocortizonă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 2 ml acetat de hidrocortizonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (*R*); în timp apare o colorație galben-brună care devine roșie, cu fluorescență verde. La adăugarea de 10 ml apă, colorația devine galbenă sau galben-portocalie; fluorescența verde se menține și se formează un precipitat floconos.

— 10 mg acetat de hidrocortizonă se dizolvă în 1 ml alcool (*R*), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (*R*) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*); apare o colorație albastru-violetă.

— 50 mg acetat de hidrocortizonă se dizolvă în 2 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește în baia de apă timp de 1 min; după răcire se adaugă 2 ml acid sulfuric 200 g/l (*R*) și se încălzește din nou în baia de apă; se percepe un miros caracteristic de acetat de etil.

Punct de topire: 216 — 220 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +158^\circ$ până la $+167^\circ$ (1% m/V în dioxan *R*; dizolvare prin încălzire; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități inrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (*R*).

Developant: cloroform (*R*)-acetonă (*R*) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: acetat de hidrocortizonă 0,50% m/V în alcool (*R*);

Soluția b: acetat de hidrocortizonă 0,0150% m/V în alcool (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (100 μg acetat de hidrocortizonă);

b: 20 μl soluție b (3 μg acetat de hidrocortizonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare acetatului de hidrocortizonă, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g acetat de hidrocortizonă se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acetat de hidrocortizonă se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg acetat de hidrocortizonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (*R*) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 390.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Glucocorticoid antiinflamator local.

HYDROCORTISONI HEMISUCCINAS

Hemisuccinat de hidrocortizonă



M_r 462,5

Hemisuccinatul de hidrocortizonă este 21-(3-carboxi-1-oxo-propoxi)-11β,17-dihidroxi-4-pregnen-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% C₂₅H₃₄O₈ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros (IX.B)•

Solubilitate. Ușor solubil în alcool absolut, solubil în hidrogenocarbonat de sodiu 50 g/l, puțin solubil în alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu hemisuccinat de hidrocortizonă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 2 mg hemisuccinat de hidrocortizonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (*R*); în timp apare o colorație galben-brună care devine roșie, cu fluorescență verde. La adăugarea de 10 ml apă colorația devine galbenă sau galben-portocalie; fluorescența verde se menține și se formează un precipitat floconos.

— 10 mg hemisuccinat de hidrocortizonă se dizolvă în 1 ml alcool (*R*), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (*R*) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*); apare o colorație albastru-violetă.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +147^\circ$ până la $+153^\circ$ (1% m/V în alcool absolut *R*; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 0,1 g hemisuccinat de hidrocortizonă trebuie să se dizolve complet în 5 ml hidrogenocarbonat de sodiu (*R*) 50 g/l; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. 1 g hemisuccinat de hidrocortizonă se dizolvă în 20 ml alcool absolut (R), în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz. Trebuie să se folosească cel puțin 20,9 ml și cel mult 22,3 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l raportat la substanța uscată.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Aq̄sorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : hemisuccinat de hidrocortizonă 0,50% m/V în alcool (R) ;

Soluția b : hemisuccinat de hidrocortizonă 0,0150% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile :

a : 20 μl soluție a (100 μg hemisuccinat de hidrocortizonă) ;

b : 20 μl soluție b (3 μg hemisuccinat de hidrocortizonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lîngă pata principală, corespunzătoare hemisuccinatului de hidrocortizonă, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g hemisuccinat de hidrocortizonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g hemisuccinat de hidrocortizonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g hemisuccinat de hidrocortizonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

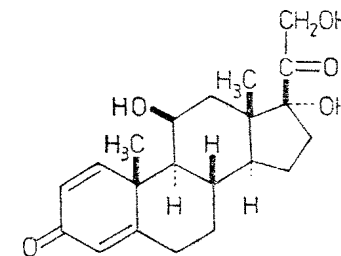
$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 345.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Glucocorticoid, folosit ca anti-alergetic, antiinflamator și în tratamentul de urgență al șocului și al răului astmatic.

HYDROCORTISONUM

Hidrocortizonă



C₂₁H₃₀O₅

M_r 362,5

Hidrocortizona este 11 β,17,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% C₂₁H₃₀O₅ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust amar, persistent (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în acetonă, alcool și dioxan, foarte puțin solubilă în cloroform, greu solubilă în eter, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu hidrocortizonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 2 mg hidrocortizonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R) ; în timp apare o colorație galbenă care devine roșie, cu fluorescență verde. La adăugarea de 10 ml apă, colorația devine galbenă sau galben-portocalie ; fluorescența verde se menține și se formează un precipitat floconos.

— 10 mg hidrocortizonă se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) ; apare o colorație albastru-violetă.

Punct de topire: 212 — 215 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: [α]_D²⁰ = + 150° pînă la + 156° (1% m/V în dioxan R ; dizolvare prin încălzire ; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități inerente chimice. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R) (80:20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: hidrocortizonă 0,50% m/V în alcool (R);

Soluția b: hidrocortizonă 0,0150% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (100 μg hidrocortizonă);

b: 20 μl soluție b (3 μg hidrocortizonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lîngă pata principală, corespunzătoare hidrocortizonului, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g hidrocortizonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g hidrocortizonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg hidrocortizonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

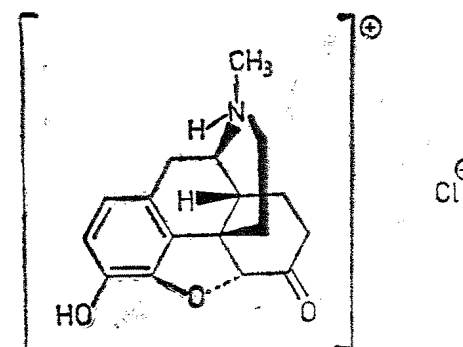
$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 435.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.
Separandum.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Glucocorticoid, folosit ca antiinflamator și antialergic.

HYDROMORPHONI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de hidromorfonă



M_r 321,8

Sinonim: clorhidrat de dihidromorfinonă

Clorhidratul de hidromorfonă este clorhidrat de 4,5 α-epoxi-3-hidroxi-17-metil-morfinan-6-onă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 100,5% $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B). La lumină se colorează.

Solubilitate. Solubil în 3 ml apă, greu solubil în alcool și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1 g clorhidrat de hidromorfonă se dizolvă în 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de hidromorfonă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.14.2).

— 2 mg clorhidrat de hidromorfonă se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R) la care s-a adăugat, în prealabil, 0,1 ml formaldehidă (R); apare o colorație galbenă, care treptat devine violetă (deosebite de morfină).

— La 10 ml soluție A se adaugă 5 ml amoniac 100 g/l (R); se formează un precipitat care, după separare, spălare și uscare la 105 °C se topește la 260 – 263 °C (cu descompunere).

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml 2,4-dinitrofenilhidrazină în acid sulfuric (R); în timp se formează un precipitat galben (deosebire de morfina).

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ$ până la -139° (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 20 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția se colorează în roșu. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în galben.

Amoniu. 0,10 g clorhidrat de hidromorfonă se încălzește cu 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Sulfai. 1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru sulfai (IX.C.13).

Codeină, etilmorfină, dihidrocodeină, hidrocodeinonă. La 0,5 ml soluție se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Morfina, codeină, etilmorfină. 20 mg clorhidrat de hidromorfonă se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R), se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă; apare o colorație albastră sau verde. Se adaugă 0,1 ml acid nitric 100 g/l (R); soluția trebuie să se coloreze în galben-auriu, dar nu în roșu.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 20 mg clorhidrat de hidromorfonă se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cupru-E.c., 0,05 ml fer-E.c., 0,10 ml cobalt-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,5%.

0,5 g clorhidrat de hidromorfonă se usucă la 105 °C timp de 2 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de hidromorfonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de hidromorfonă se dizolvă într-un amestec format din 5 ml apă, 30 ml alcool (R) și 10 ml cloroform (R), în prealabil neutralizat la albastru de bromtimol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, agitînd energic, pînă la colorație verde.

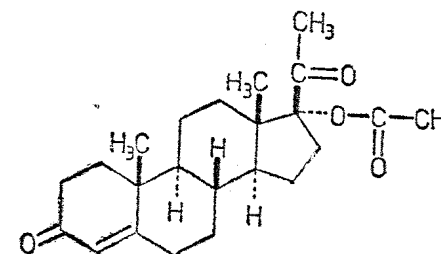
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,03218 g $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic morfonic.

HYDROXYPROGESTERONI ACETAS

Acetat de hidroxiprogesteronă



$C_{23}H_{32}O_4$

M_r 372,5

Acetatul de hidroxiprogesteronă este 17 α -acetoxi-4-pregnen-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{23}H_{32}O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Solubil în cloroform, puțin solubil în dioxan, foarte puțin solubil în alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acetat de hidroxiprogesteronă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 10 mg acetat de hidroxiprogesteronă se adaugă 1 ml alcool (R), 1 mg albastru de tetrazoliu (R), 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se încălzește; apare o colorație roz care se intensifică în timp.

— 50 mg acetat de hidroxiprogesteronă se dizolvă în 2 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 1 min; se adaugă 2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se încălzește din nou; se percepe miros de acetat de etil.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ până la $+60^\circ$ (1% m/V în dioxan R; prin încălzire la aproximativ 50 °C) (IX.C.4).

Punct de topire: 239 – 245 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,10 g acetat de hidroxiprogesteronă se dizolvă în 8 ml cloroform (R) și se completează cu același solvent la 10 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g acetat de hidroxiprogesteronă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acetat de hidroxiprogesteronă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg acetat de hidroxiprogesteronă se dizolvă în 5 ml cloroform (R) și se completează cu alcool (R) la 50 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool (R) la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 450.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Progestativ.

HYDROXYPROGESTERONI CAPROAS

Caproat de hidroxiprogesteronă

$C_{27}H_{40}O_4$ M_r 428,6

Caproatul de hidroxiprogesteronă este 17-hexiloxi-4-pregnen-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{27}H_{40}O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau foarte slab gălbuie, practic fără miros (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în cloroform, ușor solubil în alcool și eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu caproat de hidroxiprogesteronă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 1 mg caproat de hidroxiprogesteronă se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și se lasă în repaus timp de 5 min; apare o colorație gălbuie, care la adăugarea de 0,5 ml apă devine verde, apoi roșie, iar în final roșu-violetă, cu fluorescență albastră.

— La 50 mg caproat de hidroxiprogesteronă se adaugă 2 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește în baia de apă timp de 1 min. Se adaugă 3 ml apă și se evaporă alcoolul pe baia de apă; după răcire se adaugă 2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se încălzește din nou în baia de apă; se percepe un miros neplăcut de acid caproic.

Punct de topire: 120 – 124 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +58^\circ$ pînă la $+64^\circ$ (2% m/V în cloroform (R) (IX.C.4).

Aciditate. Cel mult 0,6% (exprimat în acid caproic).

0,2 g caproat de hidroxiprogesteronă se dizolvă în 25 ml alcool (R) în prealabil neutralizat la fenoltaleină-soluție (I) și se titrează imediat cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l. Trebuie să se folosească cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: ciclohexan (R)-acetat de etil (R) (50 : 50).

Soluții de aplicat:

Soluția a : caproat de hidroxiprogesteronă 1,0% m/V în cloroform (R);

Soluția b : caproat de hidroxiprogesteronă 0,010% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a : 10 μl soluție a (100 μg caproat de hidroxiprogesteronă);

b : 10 μl soluție b (1 μg caproat de hidroxiprogesteronă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare caproatului de hidroxiprogesteronă, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g caproat de hidroxiprogesteronă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g caproat de hidroxiprogesteronă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg caproat de hidroxiprogesteronă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 395.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*
A acțiune farmacologică și întrebuințări. Progestativ.

HYPERICI HERBA

Sunătoare

Sinonim: pojarniță

Partea terminală înflorită a plantei *Hypericum perforatum* L. (*Hypericaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 20,0% substanțe solubile.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Tulpini opuse, cilindrice, cu două muchii, glabre, groase de cel mult 2 mm. Frunze opuse, sesile, ovale până la eliptice sau liniar-ovale, cele inferioare rotunjite la bază, cele superioare îngustate la bază, glabre, lungi până la 3,5 cm și late până la 1,4 cm, penat nervate, cu marginile întregi. Prin transparență se observă pe toată suprafața frunzei punctuații translucide corespunzătoare pungilor secretoare, care îi conferă un aspect perforat, precum și mici puncte brun-negricioase, pe margini. Flori dispuse în dichazii; dichaziul terminal, împreună cu ramurile laterale terminate în dichazii formează un corimb sau mai rar, o paniculă. Caliciu format din cinci sepale lanceolate, ascuțite nefimbriate, glabre, lungi de 5 – 7 mm și late de 1 – 2 mm, cu punctuații translucide și rare punctuații negre. Corola formată din cinci petale galben-aurii, lungi de 10 – 13 mm și late de 6 – 8 mm, care prezintă pe margini mici puncte brun-negricioase. Stamine numeroase, mai scurte decât petalele, reunite în trei fascicule, gineceu lung de aproximativ 3 mm, cu trei stiluri galben-verzui, care se termină cu stigmatice mici, sferice; ovar superior trilocular cu numeroase ovule.

Miros slab, caracteristic, gust aromat, amar și astringent (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a frunzei prezintă două epiderme cu celule cu pereții sinuoși. Stomatele, însoțite de 3 – 4 celule anexe, se găsesc numai pe fața inferioară a limbului. În mezofil se observă glande incolore, răspândite pe toată suprafața limbului, care conțin ulei volatil și gumă, precum și glande pigmentate pe marginea limbului, care conțin în plus un pigment roșu-violet.

Secțiunea transversală a petalei prezintă glande mari pigmentate (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceeași plantă. Tulpini fără flori și frunze, cel mult 1,0%; tulpini mai groase de 2 mm, dar nu mai groase de 4 mm, cel mult 5,0%; flori brunificate, cel mult 5,0%; fragmente de frunze și alte părți din plantă care trec prin sita II, cel mult 5,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g sunătoare se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 9,0%.

1 g sunătoare se calcinează până la masă constantă (IX.C.17).

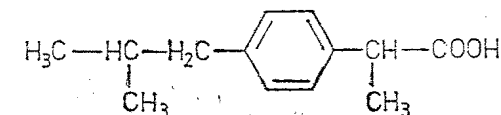
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale” (IX.D.8), luând în lucru pulbere de sunătoare (I) și alcool 60° ca solvent.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiinflamator; colagog.

IBUPROFENUM

Ibuprofen



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$

M_r 206,3

Ibuprofenul este acid 2-(4-isobutilfenil)-propionic. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau cristale incolore cu miros caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în acetonă, alcool, cloroform, eter, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu ibuprofen (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,025% m/V în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l prezintă trei maxime: la 259 nm (mai puțin definit), la 264 nm și la 273 nm (IX.C.24.1).

Punct de topire: 75 – 78 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,20 g ibuprofen se dizolvă în 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se completează cu apă la 10 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic

A. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie de gaze” (IX.C.26.3) folosind cele două sisteme descrise în cele ce urmează și o soluție preparată astfel:

La 0,1 g ibuprofen se adaugă diazometan-soluție (*R*) până când încețoșează efervescenta și se produce o colorație galben persistent. Solventul se îndepărtează într-un curent de nitrogen (*R*), prin încălzire la aproximativ 40 °C, dacă este necesar și reziduul se dizolvă în 2 ml cloroform (*R*).

În primul sistem se folosește o coloană de sticlă cu lungimea de 2 m și diametrul interior de 3 mm, umplută cu polietilenglicol (Carbowax 20 M) 10% pe diatomit, spălat cu acid și silanizat (Chromosorb WAW-HMDS) 70 – 80 mesh. Temperatura coloanei este de 135 °C, temperatura

camerei de evaporare este de 200 °C, temperatura detectorului este de 250 °C. Se folosește detector de ionizare cu flacără, gazul purtător este nitrogen (R) cu un debit de 25 – 30 ml/min, gazul auxiliar este hidrogen (R) cu un debit de 25 ml/min și aer cu un debit de 300 ml/min. Volumul injectat este de 0,5 μl. În acest sistem se determină numai impuritățile care au un timp de reținere relativ mai mic decât 2,5, considerând timpul de reținere al ibuprofenului = 1. Suprafața totală a virfurilor datorate acestor impurități trebuie să fie de cel mult 1% din suprafața virfului datorat ibuprofenului, iar suprafața virfului datorat vreunei impurități individuale trebuie să fie de cel mult 0,3% din suprafața virfului datorat ibuprofenului.

În al doilea sistem se folosește o coloană de sticlă cu lungimea de 2 m și diametrul interior de 3 mm, umplută cu cauciuc metilsiliconic (JXR) 5% și cauciuc cianometilsiliconic (XE 60) 2% pe diatomit, spălat cu acid și silanizat (Chromosorb WAW-HMDS) 100 – 120 mesh. Temperatura coloanei este de 170 °C, temperatura camerei de evaporare este de 200 °C, temperatura detectorului este de 250 °C. Se folosește detector de ionizare cu flacără, gazul purtător este nitrogen (R), cu un debit de 45–50 ml/min, gazul auxiliar este hidrogen (R), cu un debit de 37 ml/min și aer cu un debit de 300 ml/min. Volumul injectat este de 0,5 μl. În acest sistem se determină numai impuritățile care au un timp de reținere relativ de 1,5 – 6,0, considerând timpul de reținere al ibuprofenului = 1. Suprafața totală a virfurilor datorate acestor impurități trebuie să fie de cel mult 1% din suprafața virfului datorat ibuprofenului.

Procentul total al suprafeței virfurilor datorate impurităților găsite în fiecare din cele două sisteme trebuie să fie de cel mult 1,5.

B. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel H (R).

Developant: n-hexan (R)-acetat de etil (R)-acid acetic (R) (75:25:5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: ibuprofen 10,0% m/V în cloroform (R);

Soluția b: ibuprofen 0,10% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (500 μg ibuprofen);

b: 5 μl soluție b (5 μg ibuprofen).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform și foarte ușor cu permanganat de potasiu (R) 10 g/l în acid sulfuric 100 g/l (R), se încălzește la 120 °C timp de 20 min și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare ibuprofenului, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea fluorescenței acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei din dreptul punctului b.

Fierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g ibuprofen se usucă pe pentoxid de fosfor (R), în vid, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g ibuprofen se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g ibuprofen se dizolvă în 100 ml alcool (R), în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02063 g C₁₃H₁₈O₂.

Conservare. În recipiente bine închise.

Aecțiune farmaceutică și întrebuințări. Antiinflamator; analgezic.

ICHTHAMMOLUM

Ihtiol

Sinonime: *Ammonium sulfobituminosum, ihtiolulfonat de amoniu*

Produs obținut prin distilarea uscată a gudroanelor din unele sisturi bituminoase, sulfonate și neutralizate cu amoniac. Conține cel puțin 2,5% amoniac, cel puțin 9,0% și cel mult 11,0% sulf total, cel mult 1,5% sulf din sulfat de amoniu, cel puțin 6,5% și cel mult 10,5% sulf în combinație organică și sulfonică.

Descriere. Lichid viscos, negru în strat gros și brun în strat subțire, cu miros puternic caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă și glicerol, parțial solubil în alcool și eter, miscibil cu lanolina, vaselina, nemiscibil cu parafina lichidă și uleiuri grase (IX.C.1).

Identificare

– 0,5 g ihtiol se introduc într-o capsulă de porțelan, se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește pe sită; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I). După evaporarea soluției, la reziduu se adaugă 0,5 ml acid clorhidric (R) și se continuă încălzirea; se percepe miros de hidrogen sulfurat.

– 1,0 g ihtiol se dizolvă în 50 ml apă, se obține o soluție transparentă brun-negricioasă. Se adaugă 5 ml acid clorhidric (R); se formează un precipitat negru-rășinos, solubil într-un amestec format din volume egale de alcool (R) și eter (R). La soluția filtrată se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aciditate-alkalinitate. La 1,0 g ihtiol se adaugă 9 g apă; se obține o soluție limpede, brună. 2 ml din această soluție se agită energic cu 18 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R) și se filtrează. La 10 ml soluție filtrată se adaugă 0,15 ml roșu de metil-soluție (I); nu trebuie să se folo-

sească mai mult de 0,05 ml acid clorhidric 0,1 mol/l sau 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Pierdere prin uscare. Cel mult 50,0%.

Într-o fiolă de cântărire, în prealabil cântărită, se aduc 0,5 g ihtiol, se adaugă 2 ml apă, amestecând cu o baghetă mică de sticlă. Se spală bagheta cu 1–2 ml apă și amestecul se evaporă la sicitate pe baia de apă; reziduul se usucă în etuvă, la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,5%.

1 g ihtiol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Amoniac. 1,0 g ihtiol se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 80 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R), se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate, se agită și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La 50 ml soluție filtrată se adaugă 25 ml formaldehidă (R), în prealabil neutralizată la fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab roz (microbiuretă).

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,001703 g NH₃.

Sulf total. La 0,5 g ihtiol se adaugă, într-un creuzet, 4 g carbonat de sodiu anhidru (R), 3 ml cloroform (R) și se încălzește sub agitare pînă la evaporarea cloroformului. Se adaugă 10 g nitrat de cupru (II) (R) și se încălzește la flacără mică pînă cînd amestecul se colorează în negru. După răcire, conținutul creuzetului se aduce cantitativ într-un flacon cu 25 ml acid clorhidric (R), adăugat în porțiuni mici, iar creuzetul se spală cu 100 ml apă. Soluția obținută se încălzește la fierbere timp de 2 min. Se filtrează, se spală filtrul cu apă și se completează volumul soluției filtrate cu apă la 400 ml. Soluția se încălzește la fierbere, se adaugă 20 ml clorură de bariu 50 g/l (R) încălzită la aproximativ 70 °C, picătură cu picătură și sub agitare. Se lasă în repaus timp de 1–2 h, se separă precipitatul pe un filtru în prealabil cântărit, se spală cu apă încălzită la aproximativ 70 °C pînă la îndepărtarea ionului clorură și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

1 g sulfat de bariu corespunde la 0,1373 g sulf.

Sulf din sulfatul de amoniu. 2 g ihtiol se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 2 g clorură de cupru (II) (R) dizolvate în 80 ml apă, se completează cu apă la 200 ml, într-un balon cotate, se agită bine și se filtrează. La 100 ml soluție filtrată (1 g ihtiol) se adaugă 1 ml acid clorhidric 250 g/l (R), se încălzește la fierbere, se adaugă 5 ml clorură de bariu 50 g/l (R) încălzită la aproximativ 70 °C și se procedează în continuare ca la dozarea sulfului total.

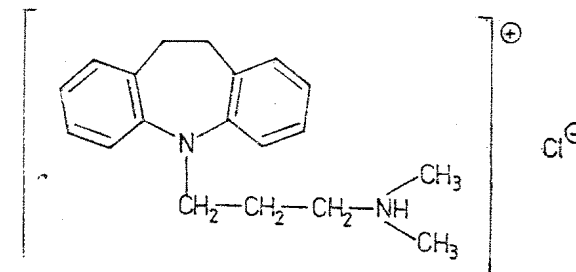
Sulf în combinație organică și sulfonică. Se calculează prin diferența dintre conținutul procentual în sulf total și conținutul procentual al sulfului din sulfatul de amoniu.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic cutanat.

IMIPRAMINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de imipramină



C₁₉H₂₄N₂ · HCl

M_r 316,9

Clorhidratul de imipramină este clorhidrat de 3-(10, 11-dihidro-5 H-dibenzo-[b, f]-azepin-5-il)-N, N-dimetil-propilamină. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% C₁₉H₂₄N₂ · HCl raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros sau aproape fără miros, cu gust arzător (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool și apă, solubil în cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g clorhidrat de imipramină se dizolvă în 16 ml apă proaspăt fiartă și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de imipramină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 251 nm (IX.C.24.1).

— 5 mg clorhidrat de imipramină se dizolvă în 2 ml acid nitric (R); apare o colorație albastru-intens.

— 0,1 g clorhidrat de imipramină se dizolvă în 2 ml alcool (R), se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 170 – 174 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,02 ml cupru-E.c., 0,05 ml cobalt-E.c., 0,12 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml. (IX.C.2).

pH = 4,2 – 5,2 (soluția A) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Iminodibenzil. 0,25 g clorhidrat de imipramină se dizolvă în 25 ml dintr-un amestec format din volume egale de acid clorhidric 250 g/l (R) și alcool (R) și se răcește. Se adaugă, sub răcire, 25 ml furfuraldehidă în alcool (R), 25 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și se lasă la întuneric, la 25 °C timp de 3 h. Se completează cu amestecul de mai sus la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). Se determină absorbanta soluției la 565 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții și din aceiași reactivi ca soluția-probă. Absorbanta soluției-probă trebuie să fie de cel mult 0,20 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de imipramină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de imipramină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de imipramină se dizolvă în 50 ml cloroform (R), se adaugă 10 ml anhidridă acetică (R), 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,2 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-vioacee.

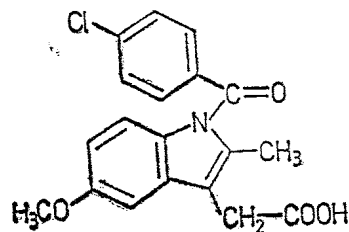
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03169 g $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidepresiv.

INDOMETACINUM

Indometacin



$C_{19}H_{16}ClNO_4$

M_r 357,8

Indometacinul este acid [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil] acetic. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{19}H_{16}ClNO_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină slab gălbuie, pînă la galben-brună, fără miros sau cu miros foarte slab și cu gust foarte slab amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în alcool, cloroform și eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 2,0 g indometacin se agită timp de 5 min cu 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează; soluția filtrată se completează la 20 ml, prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu indometacin (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0025% m/V într-un amestec format din 1 volum acid clorhidric 1 mol/l și 9 volume metanol (R) prezintă un maxim la 318 nm (IX.C.24.1).

— 0,3 g indometacin se dizolvă în 15 ml metanol (R). La 5 ml soluție se adaugă 0,1 g hidroxid de sodiu (R); se agită și se lasă în repaus timp de 5 min. Soluția se colorează în galben-intens sau în galben-verzii, apoi se decolorează, ajungînd după 5 min la foarte slab gălbui. La alți 5 ml soluție metanolică se adaugă 2,5 ml acid clorhidric (R); se formează un precipitat alb, iar stratul lichid prezintă o colorație foarte slab gălbuie.

— 50 mg indometacin se dizolvă în 50 ml apă care conțin 0,25 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R). La 2 ml soluție se adaugă 2 ml nitrit de sodiu (R) 1 g/l. După 5 min, la 1 ml din această soluție se adaugă 0,5 ml acid clorhidric (R); apare o colorație verde. La alt mililitru soluție se adaugă 0,5 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă.

Punct de topire: 158 – 162 °C (IX.C.10).

Absorbția luminii. Absorbanta unei soluții 1% m/V în dimetilformamidă (R), determinată la 450 nm trebuie să fie de cel mult 0,10 (IX.C.24.1).

pH = 4,0 – 5,5 (suspensie 2,0% m/V) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,01%.

La 15 ml soluție A se adaugă 0,4 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și se filtrează. 10 ml soluție filtrată se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Hidroliză alcalină. La 0,2 g indometacin se adaugă 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 20 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, într-un flacon cu dop rodat. Flaconul se închide, se agită pînă la dizolvare și se lasă în repaus timp de 30 min. Se adaugă 0,25 ml fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01789 g $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

Concentrația în indometacin obținută nu trebuie să difere față de concentrația în indometacin obținută la dozare cu mai mult de 1,0%.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g indometacin se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g indometacin se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,45 g indometacin se dizolvă în 75 ml metanol (R), prin care s-a trecut, în prealabil, timp de 15 min, un curent de nitrogen (R) lipsit de dioxid de carbon. Se adaugă 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, sub curent de nitrogen (R), pînă la colorație roz.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,03578 g $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiinflamator; analgezic.

INFUNDIBILIA

Preparate perfuzabile

Preparatele perfuzabile sînt soluții apoase sau emulsii ulei în apă, izotonice, sterile și apirogene, care se administrează intravenos, în volume de 100 ml sau mai mari, cu ajutorul unui dispozitiv de perfuzare.

Preparare. La preparare se iau precauțiile necesare pentru asigurarea stabilității fizico-chimice, microbiologice și biologice.

Substanțele active se dizolvă sau se emulsionează în apă pentru preparate injectabile și soluția respectiv emulsia obținută se completează la volumul specificat (m/V).

Apa folosită trebuie să corespundă prevederilor monografiei „Apă distilată pentru preparate injectabile“.

Soluțiile perfuzabile hipotonice se izotonizează.

La preparare nu se admite adaosul soluțiilor-tampon pentru ajustarea pH-ului sau a conservanților antimicrobieni.

Conținutul în substanță activă se exprimă în unități de masă pentru 1 000 ml soluție, în milimoli pe 1 000 ml soluție (mmol/l) sau în miliechivalenți pe 1 000 ml soluție (mEq/l). Conținutul în substanțe energetice se exprimă uneori în calorii (cal).

pH-ul preparatelor perfuzabile trebuie să fie apropiat de neutralitate, dacă nu se prevede altfel.

Soluțiile perfuzabile se filtrează prin materiale filtrante adecvate pînă cînd se obțin soluții perfect limpezi și se repartizează în recipiente din sticlă gradate sau din material plastic, cu capacitatea de 100, 250, 500 și 1 000 ml.

Preparatele perfuzabile se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor de la monografia „Sterilizare“.

Recipientele și dopurile folosite trebuie să îndeplinească condițiile prevăzute în normativele de calitate în vigoare.

Descriere. *Aspect.* *Soluțiile perfuzabile* trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie.

Determinarea se efectuează pe zece recipiente (flacoane din sticlă sau din material plastic, saci din material plastic). În cazul flacoanelor sau al sacilor din material plastic, conținutul acestora se transvazează, în prealabil, în flacoane din sticlă corespunzătoare. În continuare, se procedează conform prevederilor de la *Iniectabilia*.

Emulsiile perfuzabile, după agitare, trebuie să aibă un aspect omogen și nu trebuie să prezinte nici un semn de separare a fazelor. Diametrul particulelor fazei dispersate, determinat la microscop, trebuie să fie de cel mult 5 μm.

Culoarea. Soluțiile perfuzabile trebuie să fie incolore. O eventuală colorație nu trebuie să depășească colorația etalonului de culoare prevăzut în monografia respectivă.

pH. Se determină potențiometric.

Uniformitatea volumului. Volumul de lichid perfuzabil din recipiente trebuie să fie cel puțin egal cu cel declarat pe etichetă. Volumul de lichid se verifică pe zece recipiente prin transvazare în cilindri građați.

Impurități pirogene. Preparatele perfuzabile trebuie să corespundă la testul pentru impurități pirogene (IX.F.10).

Sterilitate. Preparatele perfuzabile trebuie să fie sterile. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte o abatere de ±5% față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel.

Conservare. În recipiente închise etanș.

Observație. La preparare toate operațiunile se efectuează într-un ciclu continuu.

INFUNDIBILE DEXTRANI 40 CUM GLUCOSO

Soluție perfuzabilă de dextran 40 cu glucoză

Soluția perfuzabilă de dextran 40 cu glucoză este o soluție sterilă și apirogenă de dextran 40 (100 g/l) și glucoză (50 g/l) în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 5,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Soluția perfuzabilă de dextran 40 cu glucoză trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V dextran 40 ($C_6H_{10}O_5$)_n și cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V glucoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valorile declarate.

Descriere. Lichid slab viscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce.

Identificare

— La 1 ml soluție perfuzabilă se adaugă 1 ml alcool (R); apare o turbureală.

— La 2 ml soluție perfuzabilă se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează imediat un precipitat roșu-cărămiziu.

Viscozitate intrinsecă: $[\eta]_{20} = 0,180 - 0,220$ dl/g.

Într-o eprubetă de centrifugă prevăzută cu dop se măsoară 10,0 ml soluție perfuzabilă, se adaugă 40 ml alcool (R) și se centrifughează pînă la separarea a două faze lichide limpezi (de obicei 2 000 rot/min, timp de 15 min). Se îndepărtează, cu atenție, lichidul supernatant. Lichidul viscos se diluează cu apă la 50 ml, într-un balon cotat și se determină viscozitatea intrinsecă (IX.C.12).

pH = 3,5 — 6,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 1 ml soluție perfuzabilă. Timpul de observație este de 72 h.

Antigenitate. Se aleg șase cobai masculi, sănătoși, cu greutatea de 280 — 320 g, cărora li se injectează intraperitoneal, pentru sensibilizare, de trei ori, la interval de 48 h, câte 0,5 ml soluție perfuzabilă. După administrarea dozei sensibilizatoare, se administrează intravenos câte 0,2 ml soluție perfuzabilă, după 14 zile la trei din cei șase cobai și după 21 zile la ceilalți trei. Cobaii sînt ținuți sub observație în primele 30 min după administrarea intravenoasă, fiind examinați din nou după 24 h.

Animalele nu trebuie să prezinte nici un simptom de șoc anafilactic.

Dozare. *Dextran 40.* Se determină puterea rotatorie a soluției perfuzabile în tub de 2 dm (IX.C.4).

Concentrația în dextran 40 a probei de analizat (% m/V) se calculează conform formulei:

$$c = \frac{\alpha - 1,045 \cdot c_1}{3,98}$$

în care:

c = concentrația în dextran 40 a probei de analizat (% m/V);

α = puterea rotatorie;

c_1 = concentrația în glucoză a probei de analizat (% m/V).

Glucoză. 15 ml soluție perfuzabilă se completează cu apă la 50 ml, într-un balon cotat. La 5 ml din această soluție se adaugă 25 ml iodură de potasiu și carbonat de sodiu-soluție (R) și 25,0 ml iod 0,05 mol/l, într-un flacon cu dop rodat. Se închide flaconul și se lasă în repaus timp de 30 min. Se adaugă, cu precauție, 30 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se titrează imediat cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor. 1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,00901 g $C_6H_{12}O_6$.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină și de îngheț.

INFUNDIBILE DEXTRANSI 70 CUM GLUCOSĂ

Soluție perfuzabilă de dextran 70 cu glucoză

Soluția perfuzabilă de dextran 70 cu glucoză este o soluție sterilă și apirogenă de dextran 70 (60 g/l) și glucoză (50 g/l) în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 5,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Soluția perfuzabilă de dextran 70 cu glucoză trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V dextran 70 ($C_6H_{10}O_5$)_n și cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V glucoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valorile declarate.

Descriere. Lichid slab viscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce.

Identificare

— La 1 ml soluție perfuzabilă se adaugă 1 ml alcool (R); apare o turbureală.

— La 2 ml soluție perfuzabilă se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează imediat un precipitat roșu-cărămiziu.

Viscozitate intrinsecă: $[\eta]_{20} = 0,235 - 0,270$ dl/g.

Într-o eprubetă de centrifugă prevăzută cu dop se măsoară 15,0 ml soluție perfuzabilă, se adaugă 60 ml alcool (R) și se centrifughează pînă la separarea a două faze lichide limpezi (de obicei 2 000 rot/min timp de 15 min). Se îndepărtează cu precauție lichidul supernatant. Lichidul viscos se diluează cu apă la 50 ml, într-un balon cotat și se determină viscozitatea intrinsecă (IX.C.12).

pH = 3,5 — 6,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 1 ml soluție perfuzabilă. Timpul de observație este de 72 h.

Antigenitate. Se procedează conform prevederilor de la „Infundibile dextransi 40 cum glucosă-Antigenitate”.

Animalele nu trebuie să prezinte nici un simptom de șoc anafilactic.

Dozare. *Dextran 70.* Se determină puterea rotatorie a soluției perfuzabile în tub de 2 dm (IX.C.4).

Concentrația în dextran 70 a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = \frac{\alpha - 1,045 \cdot c_1}{3,98}$$

în care:

c = concentrația în dextran 70 a probei de analizat (% m/V);

α = puterea rotatorie;

c_1 = concentrația în glucoză a probei de analizat (% m/V).

Glucoză. 15 ml soluție perfuzabilă se completează cu apă la 50 ml, într-un balon cotat. La 5 ml din această soluție se adaugă 25 ml iodură de potasiu și carbonat de sodiu-soluție (R) și 25,0 ml iod 0,05 mol/l, într-un flacon cu dop rodat. Se închide flaconul și se lasă în repaus la 20 °C exact 30 min; se adaugă, cu precauție, 30 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se titrează imediat cu tiotulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,00901 g $C_6H_{12}O_6$.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină și de îngheț.

INFUNDIBILE DEXTRANI 40 CUM NATRIO CHLORIDO

Soluție perfuzabilă de dextran 40 cu clorură de sodiu

Soluția perfuzabilă de dextran 40 cu clorură de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de dextran 40 (100 g/l) și clorură de sodiu (9 g/l) în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 5,5 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Soluția perfuzabilă de dextran 40 cu clorură de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V dextran 40 ($C_6H_{10}O_5$)_n și cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de sodiu (NaCl) față de valorile declarate.

Descriere. Lichid slab viscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust sărat.

Identificare

— 1 ml soluție perfuzabilă se evaporă la siccitate; reziduul colorează flacăra în galben.

— 1 ml soluție perfuzabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

— La 1 ml soluție perfuzabilă se adaugă 1 ml alcool (R); apare o turbureală.

— La 2 ml soluție perfuzabilă se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește în baia de apă, timp de 5 min, se răcește, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 5 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează imediat un precipitat roșu-cărămiziu.

Viscozitate intrinsecă: $[\eta]_{20} = 0,180 - 0,220$ dl/g.

10,0 ml soluție perfuzabilă se diluează cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R) la 50 ml, într-un balon cotat. Se calculează concentrația în dextran 40 (% m/V) a soluției obținute, folosind datele de la „Dozare” și se determină viscozitatea intrinsecă față de clorură de sodiu-soluție izotonică (R) (IX.C.12).

pH = 4,5 — 6,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 1 ml soluție perfuzabilă. Timpul de observație este de 72 h.

Antigenitate. Se procedează conform prevederilor de la „Infundibile dextransi 40 cum glucoso-Antigenitate”.

Animalele nu trebuie să prezinte nici un simptom de șoc anafilactic.

Bozare. **Dextran 40.** Se determină concentrația în dextran 40 a probei de analizat (% m/V), conform prevederilor de la „Putere rotatorie” (IX.C.4), folosind un tub de 2 dm.

$$[\alpha]_D^{20} = +199^\circ$$

Clorură de sodiu. La 10 ml soluție perfuzabilă se adaugă 0,1 ml cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,005844 g NaCl.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină și de îngheț.

INFUNDIBILE DEXTRANI 70 CUM NATRIO CHLORIDO

Soluție perfuzabilă de dextran 70 cu clorură de sodiu

Soluția perfuzabilă de dextran 70 cu clorură de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de dextran 70 (60 g/l) și clorură de sodiu (9 g/l) în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 5,5 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Soluția perfuzabilă de dextran 70 cu clorură de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V dextran 70 ($C_6H_{10}O_5$)_n și cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de sodiu (NaCl) față de valorile declarate.

Descriere. Lichid slab viscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust sărat.

Identificare

— 1 ml soluție perfuzabilă se evaporă la siccitate; reziduuul colorează flacăra în galben.

— 1 ml soluție perfuzabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

— La 1 ml soluție perfuzabilă se adaugă 1 ml alcool (R); apare o turbureală.

— La 3 ml soluție perfuzabilă se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește în baia de apă timp de 5 min, se răcește, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 5 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează imediat un precipitat roșu-cărămiziu.

Viscozitate intrinsecă: $[\eta]_{20} = 0,235 - 0,270$ dl/g.

25,0 ml soluție perfuzabilă se diluează cu 50,0 ml clorură de sodiu-soluție izotonică (R). Se calculează concentrația în dextran 70 (% m/V) a soluției obținute, folosind datele de la „Dozare” și se determină viscozitatea intrinsecă față de clorură de sodiu-soluție izotonică (R) (IX.C.12).

pH = 4,5 — 6,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 1 ml soluție perfuzabilă. Timpul de observație este de 72 h.

Antigenitate. Se procedează conform prevederilor de la „Infundibile dextransi 40 cum glucoso-Antigenitate”.

Animalele nu trebuie să prezinte nici un simptom de șoc anafilactic.

Dozare. Dextran 70. Se determină concentrația în dextran 70 a probei de analizat (% m/V) conform prevederilor de la „Putere rotatorie” (IX.C.4), folosind un tub de 2 dm.

$$[\alpha]_D^{20} = +199^\circ.$$

Clorură de sodiu. La 10 ml soluție perfuzabilă se adaugă 0,1 ml cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,005844 g NaCl.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină și de îngheț.

INFUNDIBILE FRUCTOSI

Soluție perfuzabilă de fructoză

Soluția perfuzabilă de fructoză este o soluție sterilă și apirogenă de fructoză (54 g/l, 100 g/l și 400 g/l) în apă pentru preparate injectabile din care a fost îndepărtat oxigenul.

Soluția perfuzabilă de fructoză trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V fructoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulce.

O eventuală colorație a soluției obținute prin diluarea cu apă a soluțiilor perfuzabile 10% m/V și 40% m/V la concentrația de 5,4% m/V nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 0,10 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

Identificare

— La 10 ml din soluțiile perfuzabile, diluate cu apă la concentrația de 5,4% m/V, se adaugă 4 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu care, treptat, devine roșu-brun.

— Un volum din soluția perfuzabilă corespunzător la 0,5 g fructoză se diluează cu apă la 10 ml, se adaugă 0,5 g rezorcinol (R), 3 ml acid clorhidric (R) și se fierbe în baia de apă timp de 2 min; apare o colorație roșie. După răcire se formează un precipitat brun care se separă și se dizolvă în alcool (R); apare o colorație roșie.

pH = 3,4 — 4,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluțiile perfuzabile 5,4% m/V sau 10% m/V și respectiv 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă 40% m/V diluată cu apă pentru preparate injectabile la concentrația de 10% m/V.

Dozare. Un volum din soluția perfuzabilă, corespunzător la 5 g fructoză, se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate și se determină puterea rotatorie (IX.C.4).

$$[\alpha]_D^{20} = -92^\circ.$$

INFUNDIBILE GLUCOSI

Soluție perfuzabilă de glucoză

Soluția perfuzabilă de glucoză este o soluție sterilă și apirogenă de glucoză (50 g/l) în apă pentru preparate injectabile.

Soluția perfuzabilă de glucoză trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V glucoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulce.

Identificare. La 10 ml soluție perfuzabilă se adaugă 4 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu care, treptat, devine roșu-brun.

pH = 3,5 — 5,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. Se determină puterea rotatorie a soluției perfuzabile (IX.C.4).

$$[\alpha]_D^{20} = +52^\circ.$$

INFUNDIBILE KALII ET NATRII CHLORIDI

Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu și clorură de sodiu

Soluția perfuzabilă de clorură de potasiu și clorură de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de clorură de potasiu și clorură de sodiu în apă pentru preparate injectabile.

Soluția perfuzabilă de clorură de potasiu și clorură de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia“ și următoarelor prevederi:

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin cel puțin 5,72 g și cel mult 6,32 g clorură de sodiu (NaCl), cel puțin 2,55 g și cel mult 2,81 g clorură de potasiu (KCl) și cel puțin 4,25 g și cel mult 5,25 g clor total.

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin 36 mmoli K^+ , 103 mmoli Na^+ și 138 mmoli Cl^- .

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat.

Identificare

— 10 ml soluție perfuzabilă se evaporă pe baia de apă până la 3 ml, se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 1 ml acid percloric (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— 5 ml soluție perfuzabilă se evaporă la sicitate; reziduu colorează flacăra în galben. Examinată printr-o sticlă de cobalt flacăra apare colorată în violet.

— 1 ml soluție perfuzabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

pH = 5,0 — 6,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. Clorură de potasiu. 6 ml soluție perfuzabilă se diluează cu 4 ml apă, se adaugă 0,2 ml acid acetic (R) 1 mol/l și, sub agitare, se adaugă,

picătură cu picătură, 20 ml tetrafenilborat de sodiu 17,1 g/l (R). Amestecul se agită ușor de câteva ori timp de 20 min, apoi se filtrează printr-un creuzet filtrant G_4 în prealabil cîntărit. Precipitatul se spală de patru ori cu câte 5 ml tetrafenilborat de potasiu-soluție saturată (R) răcită la 4 °C, apoi cu 10 ml apă. Se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

1 g tetrafenilborat de potasiu corespunde la 0,2081 g KCl.

Clorură de sodiu. 6 ml soluție perfuzabilă se evaporă pe baia de apă la sicitate, apoi se usucă la 105 °C pînă la masă constantă. Diferența dintre masa reziduuului obținut și masa precipitatului obținut la dozarea clorurii de potasiu, raportată la 1 000 ml soluție perfuzabilă, reprezintă conținutul în clorură de sodiu.

Clor total. La 10 ml soluție perfuzabilă se adaugă 4 ml acid nitric 250 g/l (R), 20 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 5 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 2 g/l (I) și 5 ml nitrobenzen (R). Excesul de nitrat de argint 0,1 mol/l se titrează imediat cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație roz-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

INFUNDIBILE MANNITOLI

Soluție perfuzabilă de manitol

Soluția perfuzabilă de manitol este o soluție sterilă și apirogenă de manitol (50 g/l, 100 g/l și 200 g/l) dizolvat, prin încălzire, în apă pentru preparate injectabile.

Soluția perfuzabilă de manitol trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V manitol ($C_6H_{14}O_6$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulce.

O eventuală colorație a soluției perfuzabile 10% m/V și a soluției perfuzabile 20% m/V diluată cu apă la concentrația de 10% m/V nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare

— Un volum din soluția perfuzabilă corespunzător la 4 g manitol se evaporă la sicitate pe baia de apă. 1 ml soluție saturată preparată din acest reziduu se agită cu 0,5 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și 0,25 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R). Se obține o soluție limpede, care nu-și modifică aspectul la adăugarea de 0,25 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R).

— Un volum din soluția perfuzabilă corespunzător la 0,5 g manitol se diluează cu apă la 10 ml, se adaugă 1 ml carbonat de sodiu 100 g/l (R), 1 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R), se încălzește în baia de apă

timp de 1 min și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La soluția siltrată se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-foluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu care, treptat, devine roșu-brun.

pH = 4,0 — 6,0 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează 10 ml pe kilogram masă corporală din soluțiile perfuzabile 5% m/V sau 10% m/V și respectiv 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă 20% m/V diluată cu apă pentru preparate injectabile la concentrația de 10% m/V.

Dozare. Un volum din soluția perfuzabilă corespunzător la 0,5 g manitol se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. La 10,0 ml din această soluție se adaugă 20 ml metaperiodat de sodiu 0,1 mol/l, 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min. Se răcește, se adaugă 3 g hidrogenocarbonat de sodiu (R), 50 ml arsenit de sodiu 0,05 mol/l și 1 g iodură de potasiu (R). Se lasă în repaus timp de 15 min, se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Diferența dintre numărul de mililitri de iod 0,05 mol/l folosiți la cele două titrări reprezintă volumul de iod 0,05 mol/l consumat de manitol.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,001822 g $C_6H_{14}O_6$.

Observații. Soluția perfuzabilă 5% m/V este izotonică și este cunoscută sub denumirea de „Soluție Fleig“.

Din soluția perfuzabilă 20% m/V pot separa cristale; înainte de perfuzare se încălzește ușor pînă la dizolvare.

INFUNDIBILE METRONIDAZOLI

Soluție perfuzabilă de metronidazol

Soluția perfuzabilă de metronidazol este o soluție sterilă și apirogenă de metronidazol (5 g/l) dizolvat, prin încălzire la aproximativ 70 °C, în apă pentru preparate injectabile.

Soluția perfuzabilă de metronidazol trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibila“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V metronidazol ($C_6H_9N_3O_3$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, slab gălbuie, fără miros, cu gust amar.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,03 ml cobalt-E.c., 0,30 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Develoant: acetona (R).

Soluții de aplicat:

Soluția a: soluție perfuzabilă;

Soluția b: metronidazol (s.r.) 0,50% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (100 μg metronidazol);

b: 20 μl soluție b (100 μg metronidazol-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu develoant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata metronidazolului (s.r.) din dreptul punctului b, cu Rf de aproximativ 0,80.

pH = 4,0 — 6,5 (IX.C.22).

Nitriți. Cel mult 0,004%.

La 10 ml soluție perfuzabilă se adaugă 30 ml apă, 2 ml acid sulfanilic în acid acetic (R), 2 ml acid 1-aminonaftalen-4-sulfonic în acid acetic (R) și se completează cu apă la 50 ml, într-un balon cotat (soluția-probă).

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: 0,6 g nitrit de sodiu (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 5 ml soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. 5 ml din această soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție-etalon se prelucrează în aceleași condiții și cu aceiași reactivi cu soluția-probă. Se lasă în repaus timp de 1 h.

Se determină absorbantele soluției-probă și soluției-etalon la 524 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din 10 ml apă, care se prelucrează în aceleași condiții și cu aceiași reactivi cu soluția-probă.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 3 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. 5 ml soluție perfuzabilă se diluează cu acid clorhidric 0,01 mol/l și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 5 ml din această soluție se diluează cu acid clorhidric 0,01 mol/l și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat.

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: 0,12 g metronidazol (s.r.) se dizolvă în acid clorhidric 0,01 mol/l și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu acid clorhidric 0,01 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml din această soluție se diluează cu acid clorhidric 0,01 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat.

Se determină absorbantele soluției-probă și soluției-etalon la 277 nm, folosind ca lichid de compensare acid clorhidric 0,01 mol/l.

Conservare. Ferit de lumină.

INFUNDIBILE NATRII CHLORIDI

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu

Soluția perfuzabilă de clorură de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de clorură de sodiu (9 g/l) în apă pentru preparate injectabile.

Soluția perfuzabilă de clorură de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de sodiu (NaCl) față de valoarea declarată.

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin 154 mmoli Na⁺ și 154 mmoli Cl⁻.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust slab sărat.

Identificare

— 2 ml soluție perfuzabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— 5 ml soluție perfuzabilă se evaporă la sicitate pe baia de apă și se calcinează; reziduul obținut colorează flacăra în galben.

pH = 5,5 — 7,0 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. La 10 ml soluție perfuzabilă se adaugă 0,2 ml cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,005844 g NaCl.

Observație. Când se specifică folosirea clorurii de sodiu-soluție izotonică apirogenă (R) ca solvent sau diluant pentru preparatele injectabile sau perfuzabile din farmacopee se folosește soluția perfuzabilă de clorură de sodiu (9 g/l).

INFUNDIBILE NATRII CHLORIDI COMPOSITA

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă

Soluția perfuzabilă de clorură de sodiu compusă este o soluție sterilă și apirogenă, care conține clorură de sodiu (8,6 g/l), clorură de calciu (0,5 g/l) și clorură de potasiu (0,3 g/l) dizolvate în apă pentru preparate injectabile.

Soluția perfuzabilă de clorură de sodiu compusă trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 0,425 g și cel mult 0,525 g clorură de calciu (CaCl₂ · 6H₂O) și cel puțin 4,95 g și cel mult 6,05 g clor total.

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin 147 mmoli Na⁺, 4 mmoli K⁺, 2,28 mmoli Ca²⁺ și 156 mmoli Cl⁻.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat.

Identificare

— 1 ml soluție perfuzabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— 5 ml soluție perfuzabilă se evaporă la sicitate pe baia de apă și se calcinează; reziduul obținut colorează flacăra în galben. Examinată printr-o sticlă de cobalt flacăra apare colorată în violet.

— La 5 ml soluție perfuzabilă se adaugă 0,2 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, insolubil în acid acetic (R), solubil în acizi minerali.

pH = 5,0 — 6,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. Clorură de calciu. La 50 ml soluție perfuzabilă se adaugă 15 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01095 g CaCl₂ · 6H₂O.

Clor total. 20 ml soluție perfuzabilă se diluează cu apă la 30 ml, se adaugă 50,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l și 2 ml acid nitric 250 g/l (R), se agită, se filtrează și se spală precipitatul cu apă acidulată cu acid nitric (R). La filtrat se adaugă sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează excesul de nitrat de argint 0,1 mol/l cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l până la colorație roz-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

INFUNDIBILE NATRII CHLORIDI COMPOSITA
CUM NATRIO LACTATO

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă cu lactat de sodiu

Preparare

<i>Natrii chloridum</i>	6	g
<i>Calcii chloridum</i>	0,5	g
<i>Kalii chloridum</i>	0,3	g
<i>Acidum lacticum</i> (100%)	4,02	g
<i>Natrii hydroxidatum</i> (R)	1,79	g
<i>Aqua destillata ad iniectabilia</i>	q.s. ad 1 000	ml

Acidul lactic se diluează cu 100 ml apă pentru preparate injectabile, se adaugă hidroxidul de sodiu dizolvat în 200 ml apă pentru preparate

injectabile și se ține la autoclav la 115 °C timp de 20 min. După răcire se adaugă, cu precauție, hidroxid de sodiu (R) 50 g/l pînă cînd o picătură de roșu de fenol-soluție (I) cu o picătură soluție perfuzabilă se colorează în roșu-vioaceu. Clorurile de sodiu, de calciu și de potasiu se dizolvă în 500 ml apă pentru preparate injectabile. Cele două soluții se reunesc și se completează cu apă pentru preparate injectabile la 1 000 ml. Se filtrează, se repartizează în recipiente adecvate și se sterilizează.

Soluția perfuzabilă de clorură de sodiu compusă cu lactat de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin cel puțin 0,475 g și cel mult 0,525 g clorură de calciu ($\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), cel puțin 4,5 g și cel mult 5,5 g lactat de sodiu ($\text{C}_8\text{H}_5\text{NaO}_2$) și cel puțin 3,8 g și cel mult 4,2 g clor total.

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin 147 mmoli Na^+ , 4 mmoli K^+ , 0,77 mmoli Ca^{2+} și 624 mmoli Cl^- .

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat.

Identificare

— 1 ml soluție perfuzabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— 5 ml soluție perfuzabilă se încălzesc cu 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 1 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R); se percepe miros înțepător de aldehydă acetică.

— 1 ml soluție perfuzabilă se suprapune peste 5 ml acid sulfuric (R) și 0,1 g pirocatehol (R) și se încălzește cu precauție; la zona de contact a celor două lichide trebuie să se formeze un inel roșu.

— 5 ml soluție perfuzabilă se evaporă la sicitate și se calcinează; reziduul colorează flacăra în galben. Examinată printr-o sticlă de cobalt flacăra apare colorată în violet.

— La 5 ml soluție perfuzabilă se adaugă 0,15 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, insolubil în acid acetic (R), solubil în acizi minerali.

pH = 5,0 — 7,0 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. Clorură de calciu. La 50 ml soluție perfuzabilă se adaugă 15 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01095 g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.
Lactat de sodiu. 25 ml soluție perfuzabilă se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul se încălzește cu precauție pe flăcără, pînă la carbonizare completă. Peste reziduul se adaugă 25,0 ml acid sulfuric 0,05 mol/l și se încălzește pe baia de apă timp de 30 min. Se filtrează și se spală cu apă încălzită la aproximativ 70 °C pînă cînd apele de spălare sînt neutre la hîrtia de turnesol roșie (I). Filtratul și apele de spălare se reunesc și se adaugă metiloranj-soluție (I). Se titrează excesul de acid sulfuric 0,05 mol/l cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,01121 g $\text{C}_8\text{H}_5\text{NaO}_2$.

Clor total. 20 ml soluție perfuzabilă se diluează cu 30 ml apă, se adaugă 50,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 2 ml acid nitric 250 g/l (R), se agită, se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini și se spală precipitatul cu apă acidulată cu acid nitric (R). La soluția filtrată se adaugă sulfat de amoniufer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează excesul de nitrat de argint 0,1 mol/l cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație roz-roșiatică. 1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

INFUNDIBILE NATRII HYDROGENOCARBONATIS

Soluție perfuzabilă de hidrogenocarbonat de sodiu

Preparare

Natrii hydrogenocarbonas 13 g
Aqua destillata ad iniectionabilia q.s. ad 1 000 ml

Hidrogenocarbonatul de sodiu se dizolvă în 800 ml apă pentru preparate injectabile, se completează cu același solvent la 1 000 ml, se filtrează și se repartizează în recipiente adecvate, lăsînd un spațiu liber de 30% din volumul recipientelor. Se trece prin soluție un curent de dioxid de carbon, se închid recipientele imediat asigurînd o etanșitate bună și se sterilizează.

Soluția perfuzabilă de hidrogenocarbonat de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin cel puțin 12,22 g și cel mult 13,78 g hidrogenocarbonat de sodiu (NaHCO_3).

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin 154 mmoli Na^+ și 154 mmoli HCO_3^- .

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust ușor alcalin.

Identificare

— 1 ml soluție perfuzabilă se evaporă la sicitate pe baia de apă; reziduul colorează flacăra în galben.

— La 5 ml soluție perfuzabilă se adaugă 1 ml sulfat de magneziu 100 g/l (R); soluția nu trebuie să-și modifice aspectul. După fierbere se degajează dioxid de carbon și se formează un precipitat alb.

pH = 7,0 — 8,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. La 150 ml soluție perfuzabilă se adaugă 0,3 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid sulfuric 0,5 mol/l pînă la colorație portocalie. Se încălzește la fierbere și după răcire se continuă titrarea pînă la colorație portocalie.

1 ml acid sulfuric 0,5 mol/l corespunde la 0,08401 g NaHCO_3 .

INFUNDIBILE NATRII LACTATIS**Soluție perfuzabilă de lactat de sodiu**

Soluția perfuzabilă de lactat de sodiu este o soluție sterilă și apirogenă de lactat de sodiu în apă pentru preparate injectabile. Se prepară din acid lactic, în condiții care asigură transformarea completă a acidului lactic lactic prezent.

Soluția perfuzabilă de lactat de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin cel puțin 15,48 g și cel mult 18,92 g lactat de sodiu ($C_3H_5NaO_3$).

1 000 ml soluție perfuzabilă conțin 153 mmoli Na^+ .

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat.

Identificare

— 2 ml soluție perfuzabilă se încălzesc cu 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 1 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R); se percepe un miros înțepător de aldehidă acetică.

— 1 ml soluție perfuzabilă se suprapune peste 5 ml acid sulfuric (R) și 0,1 g pirocatehol (R) și se încălzește cu precauție. La zona de contact a celor două lichide trebuie să se formeze un inel roșu.

— 5 ml soluție perfuzabilă se evaporă la sicitate și se calcinează; reziduul umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

$pH = 6,0 - 7,5$ (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. 10 ml soluție perfuzabilă se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul se încălzește cu grijă pe flacăra, până la carbonizare completă. Peste reziduu se adaugă 25,0 ml acid sulfuric 0,05 mol/l și se încălzește pe baia de apă timp de 30 min. Se filtrează și se spală reziduul de pe filtru cu apă fiartă până când apele de spălare sînt neutre la hîrtia de turnesol roșie (I). Filtratul și apele de spălare se reunesc, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galbenă.

1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,01121 g $C_3H_5NaO_3$.

INFUNDIBILE SORBITOLI**Soluție perfuzabilă de sorbitol**

Soluția perfuzabilă de sorbitol este o soluție sterilă și apirogenă de sorbitol (50 g/l, 100 g/l și 400 g/l) în apă pentru preparate injectabile.

Soluția perfuzabilă de sorbitol trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V sorbitol ($C_6H_{14}O_6$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust slab dulce.

Identificare

— Un volum din soluția perfuzabilă corespunzător la 0,5 g sorbitol se diluează cu apă la 10 ml, se adaugă 1 ml carbonat de sodiu 100 g/l (R) și 1 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R); se încălzește pe baia de apă timp de 1 min și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La soluția filtrată se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu, care treptat devine roșu-brun.

— Un volum din soluția perfuzabilă corespunzător la 0,15 g sorbitol se diluează cu apă la 3 ml, se adaugă 3 ml pirocatehol (R) 100 g/l și se agită; se adaugă 6 ml acid sulfuric (R), se agită din nou și se încălzește în baia de apă timp de 30 min pînă la apariția unei colorații roz-intens.

$pH = 4,0 - 6,5$ (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă 5% m/V și respectiv 10 ml pe kilogram masă corporală din soluțiile perfuzabile 10% m/V sau 40% m/V diluate cu apă pentru preparate injectabile la concentrația de 5% m/V.

Dozare. Un volum din soluția perfuzabilă corespunzător la 0,5 g sorbitol se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. La 10,0 ml din această soluție se adaugă 20 ml metaperiodat de sodiu 0,1 mol/l, 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 10 min. Se răcește, se adaugă 3 g hidrogenocarbonat de sodiu (R), 50 ml arsenit de sodiu 0,05 mol/l și 1 g iodură de potasiu (R). Se lasă în repaus timp de 15 min, apoi se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Diferența dintre numărul de mililitri de iod 0,05 mol/l folosiți la cele două titrări reprezintă volumul de iod 0,05 mol/l consumat de sorbitol.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,001822 g $C_6H_{14}O_6$.

INFUNDIBILE TINIDAZOLI**Soluție perfuzabilă de tinidazol**

Soluția perfuzabilă de tinidazol este o soluție sterilă și apirogenă de tinidazol (2 g/l) dizolvat, prin încălzire la aproximativ 70 °C, în apă pentru preparate injectabile.

Soluția perfuzabilă de tinidazol trebuie să corespundă prevederilor de la „Infundibilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V tinidazol ($C_8H_{13}N_3O_4S$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră sau slab gălbuie, fără miros, cu gust amar.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,01 ml cobalt-E.c., 0,10 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Devolpant: cloroform (R)-metanol (R)-amoniac concentrat (R) (80 : 20 : 1).

Soluții de aplicat:

Soluția a : soluție perfuzabilă ;

Soluția b : tinidazol (s.r.) 0,20% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile :

a : 20 μl soluție a (40 μg tinidazol) ;

b : 20 μl soluție b (40 μg tinidazol-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la 80 °C timp de 5 min și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata tinidazolului (s.r.) din dreptul punctului *b*, cu R_f de aproximativ 0,70.

pH = 3,5 – 4,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 3 ml pe kilogram masă corporală din soluția perfuzabilă.

Dozare. 1 ml soluție perfuzabilă se diluează cu metanol (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 50 ml din această soluție se diluează cu metanol (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. Se determină absorbanta soluției la 310 nm.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 310 nm = 354. -

Conservare. Ferit de lumină.

INIECTABILIA

Preparate injectabile

Preparatele injectabile sînt soluții, suspensii, emulsii sterile sau pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un solvent steril înainte de folosire ; sînt repartizate în fiole sau în flacoane și sînt administrate prin injecție.

Preparare. La preparare se iau precauțiile necesare pentru asigurarea stabilității fizico-chimice, microbiologice și biologice.

Substanțele active se prelucrează sub formă de soluții, suspensii sau emulsii injectabile.

Pulberile pentru preparate injectabile se dizolvă sau se dispersează înainte de folosire în volumul de solvent steril prevăzut.

Solvenții folosiți sînt : apa, uleiul de floarea-soarelui și alți solvenți neapoși miscibili sau nu cu apa.

Apă folosită trebuie să corespundă prevederilor monografiei „Apă distilată pentru preparate injectabile“.

Uleiul de floarea-soarelui folosit trebuie să corespundă prevederilor monografiei „Ulei de floarea-soarelui neutralizat“.

Se pot folosi și *substanțe auxiliare* (de ex. solubilizanți, agenți de suspendare și de emulsionare, antioxidanți, conservanți antimicrobieni).

În toate cazurile pH-ul preparatelor injectabile trebuie să asigure stabilitatea acestora.

Soluțiile apoase injectabile care nu se pot steriliza în recipientul final se prepară pe cale aseptică și pot conține un conservant antimicrobian potrivit.

Nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni în cazul preparatelor injectabile folosite într-un volum mai mare de 10 ml, indiferent de modul de administrare, precum și în cazul soluțiilor care se administrează intracisternal, intracardiac, peridural, intraocular, intrarahidian, indiferent de volumul acestora.

Substanțele active se cîntăresc, se dizolvă sau se dispersează într-o porțiune din solventul sau amestecul de solvenți prevăzuți și se completează la volumul specificat (m/V).

Preparatele injectabile apoase se izotonizează prin adăugarea clorurii de sodiu sau a altor substanțe. Masa substanței izotonizante se calculează conform formulei :

$$m = \frac{0,2308 - (C_1 + C_2 i_1 + C_3 i_2 \dots) M_r}{i'}$$

în care :

m = masa substanței folosită pentru izotonizarea a 1 000 ml soluție (în grame) ;

C, *C*₁, *C*₂ = raportul dintre concentrația ‰ și masa moleculară a substanței izotonizante ;

M_r = masa moleculară relativă a substanței izotonizante ;

i, *i*₁, *i*₂ = coeficienții de disociere ai substanțelor din soluția de izotonizat ;

i' = coeficientul de disociere al substanței izotonizante.

Pentru coeficientul de disociere (*i*) se folosesc în calcul următoarele valori :

1 — pentru substanțe care nu disociază în soluție ;

1,5 — pentru substanțe care disociază în soluție în doi ioni ;

2 — pentru substanțe care disociază în soluție în trei ioni ;

2,5 — pentru substanțe care disociază în soluție în patru ioni.

Izotonizarea este obligatorie în cazul soluțiilor injectabile care se administrează în volume de 5 ml sau mai mari.

Soluțiile coloidale injectabile nu se izotonizează.

Soluțiile injectabile se filtrează prin materiale filtrante adecvate pînă cînd se obțin soluții limpezi, practic lipsite de particule în suspensie și se repartizează în fiole. Dacă este cazul, aerul din fiole se înlocuiește cu un gaz inert.

Suspensiile injectabile, apoase sau uleioase, se prepară din substanțe active aduse la gradul de finețe prevăzut în monografia respectivă, cu sau fără adaos de agenți de suspendare.

Preparatele injectabile se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor de la monografia „Sterilizare”.

Recipientele și dopurile folosite trebuie să corespundă condițiilor prevăzute de normativele de calitate în vigoare.

Recipientele pentru suspensiile și pulberile pentru preparatele injectabile trebuie să aibă capacitatea adecvată pentru a permite dizolvarea sau omogenizarea suspensiei prin agitare.

Descriere. *Aspect.* *Soluțiile injectabile* trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie. Determinarea se efectuează pe 25 de fiole sau pe 10 flacoane care conțin pulbere pentru preparate injectabile dizolvată. Soluțiile se examinează după cîteva răsturnări ale recipientelor în condiții de vizibilitate corespunzătoare (în fața unui ecran de 50/50 cm jumătate alb, jumătate negru, într-un unghi perpendicular pe raza de lumină a unui tub de neon sau a unui bec electric mat de 100 W).

Culoarea soluțiilor injectabile este în funcție de natura substanței și a solventului. O eventuală colorație nu trebuie să depășească colorația etalonului de culoare prevăzut în monografia respectivă.

Suspensiile injectabile, după agitare timp de 1–2 min, trebuie să fie omogene și fără reziduuri fixate pe fundul și pe gîtul fiolei sau al flaconului; pot prezenta un sediment ușor redispersabil la agitare.

Pentru verificarea aspectului suspensiilor injectabile uleioase se admite o ușoară încălzire la 37 °C înainte de agitare.

Suspensiile injectabile trebuie să corespundă *probei de pasaj*. Suspensia omogenizată prin agitare se aspiră în întregime într-o seringă de mărime adecvată, apoi se evacuează într-un recipient, sub forma unui jet continuu, prin acul de seringă nr. 16. După 10 min, suspensia se agită din nou și se repetă determinarea; volumul suspensiei trebuie să treacă în jet continuu prin acul de seringă nr. 16.

La pulberile pentru preparate injectabile la care suspendarea în solvent se efectuează înainte de administrare, flaconul cu pulbere se agită înainte și după introducerea solventului respectiv.

Emulsiile injectabile trebuie să aibă un aspect omogen după agitare și să nu prezinte nici un semn de separare a fazelor.

pH. Se determină potențiometric.

Uniformitatea volumului. Volumul de lichid injectabil care trebuie introdus în fiole este prevăzut în tabelul I.

Tabelul I

Volumul de lichid injectabil declarat (în mililitri)	Volumul de lichid care trebuie introdus în fiole (în mililitri) și abaterea admisă	
	Pentru lichide injectabile apoase	Pentru lichide viscoase
1,0	1,1 ± 5%	1,2 ± 5%
2,0	2,2 ± 5%	2,3 ± 5%
3,0	3,2 ± 5%	3,3 ± 5%
4,0	4,25 ± 5%	4,4 ± 5%
5,0	5,3 ± 5%	5,5 ± 5%
10,0	10,5 ± 3%	10,8 ± 3%
20,0	20,6 ± 3%	21,0 ± 3%

Excesul volumului de lichid injectabil adăugat trebuie să asigure extragerea volumului declarat.

Volumul de lichid se verifică pe zece fiole cu o seringă potrivită.

Preparatele injectabile uleioase se încălzesc la 37 °C înaintea prelevării conținutului și se răcesc la 20 °C înaintea măsurării volumului.

Suspensiile injectabile trebuie agitate pînă la omogenizare înainte de prelevarea conținutului.

Uniformitatea masei. Se efectuează în cazul pulberilor pentru preparate injectabile.

Se cîntărește un flacon cu dop (fără armătura metalică) și se îndepărtează pulberea din flacon și de pe dop. Dacă este necesar, se spală cu apă flaconul și dopul, se usucă în etuvă la 100 – 105 °C timp de 1 h pînă la masă constantă, se răcește în exsicator și se cîntărește. Diferența dintre cele două cîntăriri reprezintă masa conținutului unui flacon. Determinarea se repetă pe încă nouă flacoane și se calculează masa medie a conținutului pe flacon.

Față de masa medie calculată, masa individuală a conținutului pe flacon poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute în tabelul II, coloana A; pentru un singur flacon se admit abaterile procentuale prevăzute în coloana B.

Tabelul II

Masa medie a conținutului pe flacon	Abatere admisă	
	A	B
pînă la 120 mg	± 10%	± 20%
120 mg pînă la 300 mg	± 7,5%	± 15%
300 mg și mai mult de 300 mg	± 5%	± 10%

Impurități pirogene. Dacă în monografia respectivă se prevede controlul impurităților pirogene se procedează conform prevederilor de la „Impurități pirogene“ (IX.F.10).

Sterilitate. Preparatele injectabile trebuie să fie sterile. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. În cazul *soluțiilor, suspensiilor și emulsiilor injectabile*, doza se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Pentru conținutul în substanță activă calculat procentual se admite o abatere de $\pm 5\%$ față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel.

În cazul flacoanelor cu *pulberi pentru preparate injectabile*, dozarea se efectuează conform prevederilor din monografia substanței respective. Concentrația procentuală în substanță activă se raportează la masa conținutului declarat. Pentru conținutul în substanță activă pe flacon se admit, față de valoarea declarată, abaterile procentuale prevăzute la paragraful „Uniformitatea masei“.

Conservare. În recipiente închise etanș.

Observație. La preparare toate operațiunile se efectuează într-un ciclu continuu.

INIECTABILE ACIDI ASCORBICI

Soluție injectabilă de acid ascorbic

Soluția injectabilă de acid ascorbic (100 mg/ml) este o soluție sterilă și apirogenă de ascorbat de sodiu în apă pentru preparate injectabile din care a fost îndepărtat oxigenul. Ascorbatul de sodiu se obține din hidrogenocarbonat de sodiu și acid ascorbic.

Soluția injectabilă de acid ascorbic trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V acid ascorbic ($C_6H_8O_6$) sub formă de ascorbat de sodiu față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede și incoloră.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,20 ml cupru-E.c., 0,75 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare

— La 1 ml soluție injectabilă se adaugă 1 ml apă, 0,5 ml acid nitric 100 g/l (R) și 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat cenușiu.

— La 0,25 ml soluție injectabilă se adaugă 1,75 ml apă, 0,2 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție (R) și 0,15 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație galben-verzuie, care după adăugarea de 0,3 ml acid acetic 300 g/l (R) devine albastru-verzuie.

— 1 ml soluție se evaporă la siccitate; reziduu umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

pH = 5,0 — 6,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 0,25 ml pe kilogram masă corporală din soluția injectabilă.

Dozare. La 30 ml soluție injectabilă se adaugă 0,5 g hidrogenocarbonat de sodiu (R), se agită pînă la dizolvare și se determină unghiul de rotație (IX.C.4).

Concentrația în acid ascorbic a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = \frac{\alpha \cdot 0,888 \cdot 100}{105,5}$$

în care:

c = concentrația în acid ascorbic a probei de analizat (% m/V);

α = unghiul de rotație citit;

0,888 = factorul de transformare al ascorbatului de sodiu în acid ascorbic;

105,5 = puterea rotatorie specifică a ascorbatului de sodiu.

Conservare. Ferit de lumină.

Observație. Se admite folosirea unui stabilizant potrivit.

INIECTABILE AMITRIPTYLINI HYDROCHLORIDI

Soluție injectabilă de clorhidrat de amitriptilină

Soluția injectabilă de clorhidrat de amitriptilină (25 mg/ml) este o soluție sterilă de clorhidrat de amitriptilină în apă pentru preparate injectabile.

Soluția injectabilă de clorhidrat de amitriptilină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorhidrat de amitriptilină ($C_{20}H_{23}N \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparată din 0,20 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare

— La 2 ml soluție injectabilă se adaugă 0,05 ml chinhidronă în metanol (R); nu trebuie să apară o colorație roșie timp de 15 min (deoșebire de clorhidrat de nortriptilină).

— La 2 ml soluție injectabilă se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; apare un precipitat roșu-cărămiziu.

pH = 3,5 — 5,0 (IX.C.22).

Dozare. 1 ml soluție injectabilă se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 250 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 239 nm.

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 239 \text{ nm} = 445.$$

Conservare. *Separandum.*

INIECTABILE CALCIU CHLORIDI

Soluție injectabilă de clorură de calciu

Soluția injectabilă de clorură de calciu (100 mg sau 200 mg/ml) este o soluție sterilă de clorură de calciu în apă pentru preparate injectabile.

Soluția injectabilă de clorură de calciu trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de calciu ($\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat-amăru.

Identificare

— 1 ml soluție se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— La 1 ml soluție se adaugă 0,5 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin, insolubil în acid acetic (R).

$$\text{pH} = 5,5 - 7,0 \text{ (IX.C.22)}.$$

Dozare. Soluțiile se diluează cu apă într-un balon cotat pentru a se obține concentrația de 2% m/V clorură de calciu. 10,0 ml din această soluție se diluează cu apă la 100 ml, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01095 g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

INIECTABILE COFFEINI ET NATRII BENZOATIS

Soluție injectabilă de cafeină și benzoat de sodiu

Soluția injectabilă de cafeină și benzoat de sodiu (250 mg/ml) este o soluție sterilă de cafeină și benzoat de sodiu, dizolvate prin încălzire la aproximativ 70 °C, în apă pentru preparate injectabile.

Soluția injectabilă de cafeină și benzoat de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V cafeină și benzoat de sodiu față de valoarea declarată, ceea ce corespunde la 118,8—131,3 mg/ml cafeină ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$) și 118,8—131,3 mg/ml benzoat de sodiu ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$).

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulceag și apoi slab amar.

Identificare

— 1 ml soluție injectabilă se agită cu 5 ml cloroform (R); soluția cloroformică se separă și se evaporă pe baia de apă. La reziduu se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă din nou la sicitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat, care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

— La 0,5 ml soluție injectabilă se adaugă 2 ml apă și 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); se formează un precipitat galben-cărămiziu, care la adăugarea de 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) se dizolvă și în același timp se formează un precipitat alb, cristalin.

$$\text{pH} = 6,5 - 8,0 \text{ (IX.C.22)}.$$

Dozare. *Cafeină.* 2 ml soluție injectabilă se aduc într-o pîlnie de separare, se diluează cu 6 ml apă, se adaugă 0,05 ml fenoltaleină-soluție (I) și se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz. Amestecul se agită de patru ori cu câte 15 ml cloroform (R). Extractele cloroformice reunite se spală cu 3 ml apă și se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R). La filtrat se adaugă 10 ml anhidridă acetică (R), 0,1 ml roșu de Sudan G în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01940 g $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$.

Benzoat de sodiu. La soluția apoasă rămasă de la extracția cafeinei se adaugă 30 ml eter (R), 0,1 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l, agitînd energic și continuu, pînă la colorația stratului apos în roz-persistent.

1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l corespunde la 0,01441 g $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$.

Conservare. *Separandum.*

Observație. La prepararea soluției injectabile se poate folosi și 12,5% cafeină și 12,5% benzoat de sodiu.

INIECTABILE DESLANOSIDI

Soluție injectabilă de deslanozidă

Soluția injectabilă de deslanozidă (0,2 mg/ml) este o soluție sterilă de deslanozidă dizolvată, prin intermediul unui amestec de alcool și propilenglicol, în apă pentru preparate injectabile. Se prepară pe cale aseptică.

Soluția injectabilă de deslanozidă trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabila” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V deslanozidă ($C_{47}H_{74}O_{19}$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros slab de alcool și gust amar.

Identificare. Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine”, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata deslanozidei (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

Condiție de solubilitate. 2 ml soluție injectabilă se diluează cu 8 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5% m/V și se agită. Trebuie să se obțină o soluție limpede.

pH = 5,4 – 7,2 (IX.C.22).

În patru eprubete identice, incolore, se introduc câte 5 ml din următoarele soluții: soluție-tampon de comparație cu pH 5,4 (eprubeta 1), soluție-tampon de comparație cu pH 7,2 (eprubeta 2) și soluție injectabilă (eprubetele 3 și 4). În eprubetele 1 și 3 se adaugă 0,05 ml 4-etoxiciclosoidină-soluție (*I*) și se agită. Soluția injectabilă trebuie să se coloreze în galben sau cel mult în galben-portocaliu, fără să depășească colorația soluției-tampon de comparație cu pH 5,4. În eprubetele 2 și 4 se adaugă câte 0,1 ml roșu de crezol-soluție (*I*) și se agită. Soluția injectabilă trebuie să se coloreze în galben sau cel mult în galben-portocaliu, fără să depășească colorația soluției-tampon de comparație cu pH 7,2.

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (*R*).

Soluție de impregnare: formamidă (*R*)-acetonă (*R*) (10:90).

Developant: cloroform (*R*)-tetrahidrofuran (*R*)-formamidă (*R*) (50:50:6). Cloroformul se amestecă cu tetrahidrofuranul; după răcire, se adaugă formamidă și se agită pînă la dizolvare.

Soluții de aplicat:

Soluția *a*: La 5,0 ml soluție injectabilă se adaugă 5 ml apă și 5 ml amestec format din 7 volume cloroform (*R*) și 3 volume 1-butanol (*R*), într-o pîlnie de separare și se agită. După separare, stratul inferior se aduce într-o altă pîlnie de separare și se spală cu 2,5 ml apă. Stratul inferior separat se aduce într-un flacon cu dop rodat de 25 ml. Stratul apos din prima pîlnie de separare se agită încă de două ori cu câte 5 ml amestec de cloroform și 1-butanol și o dată cu 5 ml cloroform (*R*). După fiecare

separare, stratul inferior se spală cu aceeași 2,5 ml apă și se aduce în flaconul de 25 ml. Amestecul de cloroform și 1-butanol se evaporă la sicitate, în baia de apă la aproximativ 80 °C, cu ajutorul unui curent de aer. Reziduul se dizolvă în 1,0 ml amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *b*: deslanozidă (*s.r.*) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *c*: deslanozidă (*s.r.*) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *d*: 0,5 ml soluție *a* se diluează cu 5,5 ml amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare și se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c* și *d*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție *a* (10 μg deslanozidă);

b: 10 μl soluție *b* (10 μg deslanozidă-*s.r.*);

c: 10 μl soluție *c* (0,2 μg deslanozidă-*s.r.*);

d: 10 μl soluție *d* (0,83 μg deslanozidă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă cu un curent de aer timp de 1 min. Se repetă developarea în același mod. Placa cromatografică se scoate și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min. După răcire se pulverizează uniform cu acid tricloroacetic și cloramină-soluție (*R*), se ține din nou la 115 °C timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lîngă pata principală, corespunzătoare deslanozidei, cu *R_f* de aproximativ 0,12, mai pot să apară următoarele pete:

— o pată cu *R_f* de aproximativ 0,06 (desacetillanatozidă D);

— o pată cu *R_f* de aproximativ 0,20 (desacetillanatozidă B);

— o pată cu *R_f* de aproximativ 0,45, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității (desacetillanatozidă A);

— cel mult încă o pată, a cărei mărime și a cărei intensitate a fluorescenței nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei deslanozidei din dreptul punctului *c*, sau cel mult încă două pete cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității;

— nu se ia în considerare o eventuală pată cu *R_f* de aproximativ 1,00 (excipienți).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *d*, pe lîngă pata principală, corespunzătoare deslanozidei, mai poate să apară pata desacetillanatozidei D sau a desacetillanatozidei B; fluorescența acestei pete trebuie să fie foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă pata deslanozidei din dreptul punctului *c* nu este vizibilă, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

Dozare. 5 ml soluție injectabilă se diluează cu alcool (R) la 25 ml, într-un balon cotate. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (R) proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rodat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluția-probă). După 30 min, se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 1 ml amestec de excipienți, identic cu cel din soluția injectabilă, 4 ml alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 4 ml deslanozidă (s.r.) 0,0050% m/V în alcool (R), 1 ml amestec de excipienți și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

INIECTABILE DIGOXINI

Soluție injectabilă de digoxină

Soluția injectabilă de digoxină (0,25 mg/ml) este o soluție sterilă de digoxină dizolvată, prin intermediul unui amestec de alcool și propilenglicol, în apă pentru preparate injectabile. Se prepară pe cale aseptică.

Soluția injectabilă de digoxină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabile” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V digoxină ($C_{41}H_{64}O_{14}$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros de alcool și gust amar.

Identificare. Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine”, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata digoxinei (s.r.) din dreptul punctului b.

pH = 5,4 – 7,2 (IX.C.22).

În patru eprubete identice, incolore, se introduc câte 5 ml din următoarele soluții: soluție-tampon de comparație cu pH 5,4 în eprubeta 1, soluție-tampon de comparație cu pH 7,2 în eprubeta 2 și soluție injectabilă în eprubetele 3 și 4. În eprubetele 1 și 3 se adaugă 0,05 ml 4-etoxicrisoidină-soluție (I) și se agită. Soluția injectabilă trebuie să se coloreze în galben sau cel mult în galben-portocaliu, fără să depășească colorația soluției-tampon de comparație cu pH 5,4. În eprubetele 2 și 4 se adaugă câte 0,1 ml roșu de crezol-soluție (I) și se agită. Soluția injectabilă trebuie să se coloreze în galben sau cel mult în galben-portocaliu, fără să depășească colorația soluției-tampon de comparație cu pH 7,2.

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (R).

Soluție de impregnare: formamidă (R)-acetonă (R) (10 : 90).

Developant: xilen (R)-metiletiletetonă (R)-formamidă (R) (50 : 50 : 6). Amestecul se agită într-o pîlnie de separare timp de 5 min, se lasă în repaus timp de 2 h, apoi se îndepărtează excesul de formamidă.

Soluții de aplicat:

Soluția a : La 4,0 ml soluție injectabilă se adaugă 16 ml apă și 10 ml amestec format din 5 volume cloroform (R) și 1 volum 1-propanol (R), într-o pîlnie de separare și se agită. După separare, stratul inferior se aduce într-o altă pîlnie de separare și se spală cu 5 ml apă. Stratul inferior separat se aduce într-un flacon cu dop rodat de 50 ml. Stratul apos din prima pîlnie de separare se agită încă de două ori cu câte 10 ml amestec de cloroform și 1-propanol și o dată cu 10 ml cloroform (R) (o eventuală emulsie se poate desface prin adăugarea unei cantități mici de clorură de sodiu R). După fiecare separare, stratul inferior se spală cu aceeași 5 ml apă și se aduce în flaconul de 50 ml. Amestecul de cloroform și 1-propanol se evaporă în baia de apă la aproximativ 60 °C, cu ajutorul unui curent de aer, pînă la un volum de cîțiva mililitri. Soluția se aduce cantitativ, prin spălare cu amestecul de cloroform și 1-propanol, într-un flacon cu dop rodat de 25 ml și se continuă evaporarea, în același mod, pînă la siccitate. Reziduu se dizolvă în 1,0 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Soluția b : digoxină (s.r.) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția c : digoxină (s.r.) 0,0050% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția d₁ : digoxină (s.r.) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția d₂ : digoxină (s.r.) 0,0010% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția e : 0,5 ml soluție a se diluează cu 3,5 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare și se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c, d și e, se aplică soluțiile :

a : 10 μl soluție a (10 μg digoxină);

b : 10 μl soluție b (10 μg digoxină-s.r.);

c : 10 μl soluție c (0,5 μg digoxină-s.r.);

d : 10 μl soluție d₁ (0,2 μg digoxină-s.r.) și 10 μl soluție d₂ (0,1 μg digitoxină-s.r.);

e : 10 μl soluție e (1,25 μg digitoxină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă cu un curent de aer timp de 2 min. Se repetă developarea în același mod. Placa cromatografică se scoate și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min. După

răcire, se pulverizează uniform cu acid tricloroacetic și cloramină-soluție (R), se ține din nou la 115 °C timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare digoxinei, cu Rf de aproximativ 0,29, mai pot să apară următoarele pete:

- o pată cu Rf de aproximativ 0,20 (diginatină);
- o pată cu Rf puțin mai mare decât al petei digoxinei, cu care poate fi unită; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digoxinei din dreptul punctului *c* (digoxigenin-mono- și bis-digitoxozidă);
- o pată cu Rf de aproximativ 0,43 (gitoxină);
- o pată cu același Rf, de aproximativ 0,75, cu al petei digitoxinei din dreptul punctului *d*; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digitoxinei;

— cel mult încă o pată, a cărei mărime și a cărei intensitate a fluorescenței nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digoxinei din dreptul punctului *d*, sau cel mult încă două pete, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității;

— nu se ia în considerare o eventuală pată cu Rf de aproximativ 1,00 (excipienți).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *e*, pe lângă pata principală, corespunzătoare digoxinei, mai pot să apară petele digoxigenin-mono- și bis-digitoxozidei, diginatinei și gitoxinei; fluorescența ultimelor două pete trebuie să fie foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă petele digoxinei și digitoxinei din dreptul punctului *d* nu sînt vizibile, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

Dozare. 4 ml soluție injectabilă se diluează cu alcool (R) la 25 ml, într-un balon cotat. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (R) proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rotat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluția-probă). După 30 min, se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 0,8 ml amestec de excipienți identic cu cel din soluția injectabilă, 4,2 ml alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 2 ml digoxină (s.r.) 0,010% m/V în alcool (R), 0,8 ml amestec de excipienți, 2,2 ml alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

INIECTABILE DINATRII HYDROGENOPHOSPHATIS [³²P]

Soluție injectabilă de hidrogenofosfat [³²P] de disodiu

Soluția injectabilă de hidrogenofosfat [³²P] de disodiu (74 — 740 MBq/ml sau 2 — 20 mCi/ml) este o soluție izotonică, care conține radionuclidul fosfor-32.

Fosforul-32 este un izotop radioactiv al fosforului și se obține prin iradierea cu neutroni a sulfului.

Concentrația radioactivă, exprimată în fosfor-32, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Conține cel puțin 15,0 mg/ml și cel mult 17,0 mg/ml hidrogenofosfat [³²P] de disodiu anhidru.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— Fosforul-32 emite o singură radiație beta, cu energia de 1,71 MeV (100,0%).

— Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 14,3$ zile.

pH = 6,0 — 8,0 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 99,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radiochimice“ (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr. 1.

Developant: 1-butanol (R)-apă-acid formic anhidru (R) (32:16:4).

Soluții de aplicat:

Soluția a: soluție injectabilă;

Soluția b: acid fosforic 100 g/l (R).

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție b și 10 μl soluție a.

Banda de hîrtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 4 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea Rf pentru fosfat [³²P] = 0,60 — 0,80; valoarea Rf pentru pirofosfat [³²P] = 0,30 — 0,45.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radionuclidice“ (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Măsurarea radioactivității“ (IX.G).

Dozare (determinarea concentrației chimice). La 1,0 ml soluție injectabilă se adaugă, prin agitare, 0,5 ml vanadat de amoniu (R) 2,5 g/l, 0,5 ml molibdat de amoniu (R) 100 g/l și 1,0 ml acid percloric (R), se completează cu apă la 5 ml, într-un balon cotate și se lasă în repaus timp de 30 min (soluția-probă). Intensitatea colorației soluției-probă se compară cu intensitatea colorației a trei soluții-etalon, obținute în paralel și în aceleași condiții cu soluția-probă, luând în lucru: 15,0 mg, 16,0 mg și respectiv 17,0 mg hidrogenofosfat de sodiu anhidru (R), 0,5 ml vanadat de amoniu (R) 2,5 g/l, 0,5 ml molibdat de amoniu (R) 100 g/l, 1,0 ml acid percloric (R) și apă la 5 ml, în câte un balon cotate.

Radioactivitate specifică (A_s): 4,35 – 49,33 MBq/mg (0,118 – 1,33 mCi/mg).

Se calculează conform formulei:

$$A_s = \frac{\text{concentrație radioactivă}}{\text{concentrație chimică}}$$

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice – Etichetare” (IX.G).

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, la temperatura camerei (IX.G).

Perioada de valabilitate: o lună.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită pentru diagnosticul și tratamentul unor afecțiuni hematologice și a unor tumori maligne.

INIECTABILE DOPAMINI HYDROCHLORIDI

Soluție injectabilă de clorhidrat de dopamină

Soluția injectabilă de clorhidrat de dopamină (5 mg/ml) este o soluție sterilă și apirogenă de clorhidrat de dopamină într-un amestec format din apă pentru preparate injectabile, alcool și propilenglicol, din care a fost îndepărtat oxigenul. Soluția injectabilă conține un stabilizant potrivit. Soluția injectabilă de clorhidrat de dopamină este o soluție concentrată de clorhidrat de dopamină care se folosește numai după o prealabilă diluare.

Soluția injectabilă de clorhidrat de dopamină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabile” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorhidrat de dopamină ($C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cupru-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă pînă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: 1-butanol (R)-acid formic anhidru (R)-apă (80:20:25).

Soluții de aplicat:

Soluția a: 0,2 ml soluție injectabilă se diluează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotate.

Soluția b: clorhidrat de dopamină (s.r.) 0,0010% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție a (0,1 μ g clorhidrat de dopamină);

b: 10 μ l soluție b (0,1 μ g clorhidrat de dopamină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu acid sulfanilic diazotat (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata corespunzătoare clorhidratului de dopamină (s.r.) din dreptul punctului b.

pH = 3,0 – 4,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos, timp de 1 min, 1 ml pe kilogram masă corporală din soluția injectabilă.

Dozare. 4 ml soluție injectabilă se diluează cu apă la 10 ml, într-un balon cotate (soluția-probă). La 10 ml soluție-probă se adaugă 5 ml acid clorhidric 1 mol/l și se completează cu apă la 50 ml, într-un balon cotate.

În paralel, se prepară o soluție-etalon de clorhidrat de dopamină (s.r.) 0,02% m/V. 10 ml soluție-etalon se prelucrează în aceleași condiții cu soluția-probă.

Se determină absorbanțele soluției-probă și soluției-etalon la 280 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 5 ml acid clorhidric 1 mol/l și apă la 50 ml.

Conservare. Ferit de lumină.

Observație. Pe eticheta recipientului se menționează „Soluția concentrată trebuie diluată înainte de folosire”.

INIECTABILE DOXEPINI HYDROCHLORIDI

Soluție injectabilă de clorhidrat de doxepină

Soluția injectabilă de clorhidrat de doxepină (12,5 mg sau 25 mg/ml) este o soluție sterilă de clorhidrat de doxepină în apă pentru preparate injectabile. Soluția mai conține clorură de sodiu, propilenglicol și are pH-ul ajustat la 6,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Soluția injectabilă de clorhidrat de doxepină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V doxepină ($C_{19}H_{21}NO$) sub formă de clorhidrat de doxepină ($C_{19}H_{21}NO \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede și incoloră.

Identificare

— Soluția obținută la „Dozare” prezintă un maxim la 297 nm (IX.C.24.1).

— Un volum din soluția injectabilă corespunzător la 6,25 mg doxepină se aduce într-o capsulă de porțelan și se evaporă la siccitate pe baia de apă. După răcire se adaugă 3 ml anhidridă acetică (R) și 10 mg acid citric (R), apoi se încălzește ușor pe baia de apă timp de 1–2 min; lichidul se colorează în roz, apoi în roșu violet.

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: metanol (R)-cloroform (R) (10:140).

Soluții de aplicat:

Soluția a: un volum din soluția injectabilă corespunzător la 50 mg doxepină se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat;

Soluția b: clorhidrat de doxepină (s.r.) 0,0565% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (5 μg doxepină);

b: 10 μl soluție b (5 μg doxepină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata corespunzătoare doxepinei (s.r.) din dreptul punctului b.

pH = 5,0 – 6,9 (IX.C.22).

Dozare. Un volum din soluția injectabilă corespunzător la 50 mg doxepină se diluează cu acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotat. 3 ml soluție se diluează cu acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 297 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 297 nm = 150 (pentru doxepină).

Conservare. Ferit de lumină.

Observație. Soluția injectabilă se poate prepara cu doxepină, luînd în lucru masa corespunzătoare și folosind pentru dizolvare acid clorhidric.

INIECTABILE ETAMSYLATI

Soluție injectabilă de etamsilat

Soluția injectabilă de etamsilat (125 mg/ml) este o soluție sterilă de etamsilat dizolvat în apă pentru preparate injectabile din care a fost îndepărtat oxigenul. Soluția conține un stabilizant potrivit.

Soluția injectabilă de etamsilat trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V etamsilat ($C_{10}H_{17}O_5NS$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției de la „Dozare” prezintă două maxime: la 221 nm și la 301 nm; raportul absorbanțelor determinate la 221 nm și la 301 nm trebuie să fie cuprins între 1,44 și 1,50 (IX.C.24.1).

— La 1 ml soluție injectabilă, completată cu apă la 10 ml, se adaugă 1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastră trecătoare.

pH = 5,5 – 7,5 (IX.C.22).

Dozare. 5 ml soluție injectabilă se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 250 ml, într-un balon cotat. 5 ml din această soluție se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 500 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta soluției la 301 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 301 nm = 148,8.

Conservare. Ferit de lumină.

INIECTABILE FUROSEMIDI

Soluție injectabilă de furosemidă

Soluția injectabilă de furosemidă (10 mg/ml) este o soluție sterilă de furosemidă în apă pentru preparate injectabile.

Soluția injectabilă de furosemidă trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V furosemidă ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,02 ml cobalt-E.c., 0,10 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare. La 0,1 ml soluție injectabilă se adaugă 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min. După răcire se adaugă 5 ml nitrit de sodiu (R) 1 g/l și se lasă în repaus timp de 3 min. Se adaugă 5 ml acid sulfamic-soluție (R), se agită energic și după 2 min se adaugă 5 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (R) 1 g/l; apare o colorație roșie până la roșu-violetă.

pH = 8,0 – 9,5 (IX.C.22).

Acid 4-cloro-5-sulfamoilantranilic. La 4 ml soluție injectabilă se adaugă 10 ml dimetilformamidă (R), într-un balon cotat de 100 ml și se agită timp de 5 min (soluția 1). Se procedează în continuare conform prevederilor de la *Furosemidum*.

Dozare. 2 ml soluție injectabilă se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. 3 ml din această soluție se diluează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat. Se determină absorbanta soluției la 271 nm, folosind ca lichid de compensare hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 271 nm = 595.

Conservare. Ferit de lumină.

INIECTABILE GLUCOSI

Soluție injectabilă de glucoză

Soluția injectabilă de glucoză (200 mg, 330 mg sau 400 mg/ml) este o soluție sterilă și apirogenă de glucoză în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 4,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Soluția injectabilă de glucoză trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V glucoză ($C_6H_{12}O_6$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulce.

O eventuală colorație a soluției 20% m/V și a soluțiilor 33% m/V și 40% m/V diluate la concentrația de 20% m/V nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare. La 1 ml soluție injectabilă se adaugă 3 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu, care, treptat, devine roșu-brun.

pH = 3,5 – 5,5 (IX.C.22).

5-Hidroximetilfurfurol. Un volum din soluția injectabilă echivalent la 1 g glucoză se diluează cu apă la 250 ml, într-un balon cotat. Absorbanta soluției determinată la 284 nm trebuie să fie de cel mult 0,25 (IX.C.24.1).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția injectabilă 20% m/V și 10 ml pe kilogram masă corporală din soluțiile injectabile 33% m/V sau 40% m/V diluate cu apă pentru preparate injectabile la concentrația de 20% m/V.

Dozare. Soluțiile injectabile se diluează cu apă la concentrația de 10% m/V și se determină puterea rotatorie (IX.C.4).

$[\alpha]_D^{20} = + 52^\circ$.

INIECTABILE GLYCERYLI TRINITRATIS

Soluție injectabilă de trinitrat de gliceril

Soluția injectabilă de trinitrat de gliceril (5 mg/ml) este o soluție sterilă și apirogenă de trinitrat de gliceril. Se prepară prin diluarea soluției concentrate de trinitrat de gliceril cu un amestec format din alcool, apă pentru preparate injectabile și propilenglicol, din care a fost îndepărtat oxigenul. Se prepară pe cale aseptică. Soluția injectabilă de trinitrat de gliceril este o soluție concentrată de trinitrat de gliceril care se folosește numai după o prealabilă diluare.

Soluția injectabilă de trinitrat de gliceril trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V trinitrat de gliceril ($C_3H_5N_3O_9$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros de alcool.

Identificare

— 20 ml soluție injectabilă se amestecă într-o capsulă de porțelan cu 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă până la evaporarea completă a alcoolului. Reziduul se dizolvă în 5 ml acid fosforic 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere într-o eprubetă; se degajează vapori nitroși și după câteva minute se percepe un miros de acroleină.

— La 0,5 ml soluție injectabilă se adaugă 0,1 ml difenilamină-soluție (R); apare o colorație albastru-intens.

pH = 5,5 – 6,5 (IX.C.22).

Mononitrați și dinitrați de gliceril. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagei G (R).

Developant: acetat de etil (R)-benzen (R) (15:85).

Soluția de aplicat: soluție injectabilă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μ l din soluția de mai sus (50 μ g trinitrat de gliceril).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu

difenilamină (R) 50 g/l în alcool (R) și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă trebuie să apară o singură pată, cu Rf de aproximativ 0,50; apariția altor pete vizibile la 254 nm indică prezența mononitraților și dinitraților de gliceril.

Acid nitric. La 0,3 ml soluție injectabilă se adaugă 5 ml apă, 0,2 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 0,1 g iodură de potasiu (R) și se agită. La adăugarea de amidon-soluție (I) soluția nu trebuie să se coloreze în albastru.

Sulfați. 10 ml soluție injectabilă se diluează cu 5 ml apă, se adaugă 0,5 ml nitrat de bariu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Aciditate. La 10 ml soluție injectabilă se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I) și 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 0,5 ml pe kilogram masă corporală din soluția injectabilă diluată cu apă pentru preparate injectabile astfel încât să conțină trinitrat de gliceril 0,5 mg/ml.

Dozare. 2 ml soluție injectabilă se diluează cu acid acetic (R) la 50 ml, într-un balon cotat (soluție-probă). La 1,5 ml soluție-probă se adaugă 3 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (R) și se lasă în repaus timp de 15 min. În soluția răcită pe gheață se adaugă 8 ml apă și 11 ml amoniac concentrat (R); se aduce soluția la 20 °C și se completează cu apă la 25 ml.

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: 1,3 g nitrat de potasiu (s.r.), corespunzător la 1 g trinitrat de gliceril, se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu acid acetic (R) la 50 ml, într-un balon cotat. 1,5 ml din această soluție se prelucurează în aceleași condiții cu soluția-probă.

Se determină absorbanțele soluției-probă și soluției-etalon la 420 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 1,5 ml acid acetic (R), 3 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (R), 8 ml apă, 11 ml amoniac concentrat (R) și apă la 25 ml.

1 g nitrat de potasiu corespunde la 0,7489 g $C_2H_5N_2O_9$.

Conservare. Ferit de lumină. *Separandum.*

Observație. Pe eticheta recipientului se menționează: „Soluția concentrată trebuie diluată înainte de folosire“.

INIECTABILE HEPARINI NATRICI

Soluție injectabilă de heparină sodică

Soluția injectabilă de heparină sodică (5 000 U.I./ml) este o soluție sterilă și apirogenă de heparină sodică în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 7,5. Soluția conține un stabilizant potrivit. Se prepară pe cale aseptică.

Soluția injectabilă de heparină sodică trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Activitatea biologică este de cel puțin 90,0% m/V și de cel mult 110,0% m/V față de valoarea declarată.

Descriere. Soluția limpede, incoloră sau gălbuie.

Identificare. Soluția folosită la „Dozare“ trebuie să prelungească timpul de coagulare al sîngelui de bovine.

Aspectul soluției. 2 ml soluție injectabilă se diluează cu apă la 10 ml. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,50 ml cupru-E.c., 0,75 ml cobalt-E.c., 1,25 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 7,0 – 8,0 (IX.C.22).

Proteine. Lipsă.

La 1 ml soluție injectabilă se adaugă, picătură cu picătură, 0,5 ml acid sulfosalicilic 200 g/l (R). Soluția trebuie să rămână limpede timp de 10 min.

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală, dintr-o soluție care conține heparină sodică 333 U.I./ml.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține heparină sodică 1 000 U.I./ml în apă pentru preparate injectabile.

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea biologică a heparinei“ (IX.F.12).

Limitele fiduciale de eroare ale activității stabilite trebuie să fie cuprinse între 80% și 125% față de activitatea declarată (IX.F.16).

Conservare. Ferit de lumină.

INIECTABILE HYDROXYPROGESTERONI CAPROATIS

Soluție injectabilă de caproat de hidroxiprogesteronă

Soluția injectabilă de caproat de hidroxiprogesteronă (125 mg/ml) este o soluție sterilă de caproat de hidroxiprogesteronă dizolvat, prin intermediul alcoolului benzilic, în ulei de floarea-soarelui neutralizat și sterilizat.

Soluția injectabilă de caproat de hidroxiprogesteronă trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V caproat de hidroxiprogesteronă ($C_{27}H_{40}O_7$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție uleioasă, limpede, slab gălbuie, cu miros caracteristic.

Identificare. 1 ml soluție injectabilă se agită, într-o pînie de separare, cu un amestec format din 10 ml n-hexan (R), 8 ml metanol (R) și 2 ml

apă ; se lasă în repaus pînă la separarea celor două straturi. La 3 ml soluție din stratul inferior se adaugă, treptat, acid sulfuric (R) pînă la apariția unei colorații violacee, care la adăugarea de 3 ml metanol (R) devine roșu-violacee.

Dozare. 5 ml soluție injectabilă se diluează cu cloroform (R) la 25 ml, într-un balon cotate și se determină puterea rotatorie (IX.C.4).

$$[\alpha]_D^{20} = + 60^\circ.$$

Conservare. Ferit de lumină. *Separandum.*

INIECTABILE INSULINI

Soluție injectabilă de insulină

Soluția injectabilă de insulină (40 U.I./ml) este o soluție sterilă de insulină în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 3,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l. Soluția conține un conservant antimicrobian potrivit. Se prepară pe cale aseptică.

Soluția injectabilă de insulină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Activitatea biologică este de cel puțin 90,0% m/V și de cel mult 111,0% m/V față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Aspectul soluției. Soluția injectabilă trebuie să fie incoloră.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,20 ml cobalt-E.c., 0,80 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 2,5 — 3,5 (IX.C.22).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea biologică a insulinei” (IX.F.13).

Limitele fiduciale de eroare ($P = 0,95$) trebuie să fie cuprinse între 80% și 125% față de activitatea declarată (IX.F.16).

Conservare. Ferit de lumină, la 0 — 5 °C.

Acțiune farmaceutică și întrebunțări. Hipoglicemiant.

INIECTABILE LIDOCAINI HYDROCHLORIDI

Soluție injectabilă de clorhidrat de lidocaină

Soluția injectabilă de clorhidrat de lidocaină (10 mg, 20 mg sau 40 mg/ml) este o soluție sterilă de clorhidrat de lidocaină în apă pentru preparate injectabile. Se înfiiolează în atmosferă de nitrogen.

Soluția injectabilă de clorhidrat de lidocaină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorhidrat de lidocaină ($C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$) față de valorile declarate.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros caracteristic și gust slab amar, urmat de senzația de anestezie.

Identificare

— Un volum din soluția injectabilă, corespunzător la 0,1 g clorhidrat de lidocaină, se alcalinizează cu 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se filtrează. Rezidutul de pe filtru se spală cu apă, se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 1 ml clorură de cobalt (II) 10 g/l și se agită timp de 2 min; se formează un precipitat verde-albăstrui.

— 2 ml soluție injectabilă se acidulează și se adaugă acid nitric 100 g/l (R) și 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

pH = 5,0 — 7,0 (IX.C.22).

Dozare. Un volum din soluția injectabilă, corespunzător la 0,25 g clorhidrat de lidocaină, se diluează cu apă la 50 ml, se agită într-o pînie de separare cu 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se extrage de trei ori cu cîte 15 ml cloroform (R). La extractele cloroformice reunite și filtrate prin sulfat de sodiu anhidru (R) se adaugă 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violacee.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02708 g $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$.

Conservare. *Separandum.*

Observație. Soluția injectabilă se poate prepara cu lidocaină, luînd în lucru masa corespunzătoare și folosind pentru dizolvare acid clorhidric.

INIECTABILE MAGNESII SULFATIS

Soluție injectabilă de sulfat de magneziu

Soluția injectabilă de sulfat de magneziu (200 mg/ml) este o soluție sterilă și apirogenă de sulfat de magneziu în apă pentru preparate injectabile.

Soluția injectabilă de sulfat de magneziu trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V sulfat de magneziu ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat și amar.

Identificare

— 1 ml soluție injectabilă se diluează cu 2 ml apă și se adaugă 1 ml amoniac 100 g/l (R); se formează un precipitat alb. Se adaugă 1 ml clorură

de amoniu 100 g/l (R) pentru dizolvare și 0,25 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— 1 ml soluție injectabilă se diluează cu 2 ml apă și se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,25 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, insolubil în acid clorhidric (R).

pH = 6,0 — 7,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală din soluția injectabilă diluată cu apă pentru preparate injectabile la concentrația de 10% m/V.

Dozare. 1 ml soluție injectabilă se diluează cu 100 ml apă, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01232 g $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Anticonvulsivant; tocolitic; folosit în tratamentul hipomagnezemie.

INIECTABILE METHYLERGOMETRINI HYDROGENOMALEATIS

Soluție injectabilă de hidrogenomaleat de metilergometrină

Soluția injectabilă de hidrogenomaleat de metilergometrină (0,2 mg/ml) este o soluție sterilă de hidrogenomaleat de metilergometrină în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 3,2 cu hidroxid de sodiu 1 mol/l. Soluția conține stabilizanți și conservanți antimicrobieni potriviți. Se prepară pe cale aseptică și se înfiiolează în atmosferă de nitrogen.

Soluția injectabilă de hidrogenomaleat de metilergometrină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% m/V și cel mult 110,0% m/V hidrogenomaleat de metilergometrină ($C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata hidrogenomaleatului de metilergometrină (s.r.) din dreptul punctului b.

— La 5 ml soluție se adaugă un amestec format din 5 ml acid acetic (R) și 5 ml acetat de etil (R). La 1 ml din această soluție se adaugă 1 ml acid sulfuric (R), sub agitare și răcire; apare o colorație albastră, cu nuanță roșie. Se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nuanța roșie dispăre și colorația albastră se intensifică.

pH = 2,7 — 3,5 (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează rapid, ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R) (90:10). În vasul cromatografic se introduce odată cu developantul și un pahar de laborator cu amoniac concentrat (R).

Soluții de aplicat:

Soluția a: La 10,0 ml soluție injectabilă se adaugă 10 ml apă, într-o pânză de separare, se alcalinizează cu amoniac concentrat (R) până la pH 9 — 10 și se agită de trei ori cu câte 10 ml cloroform (R). Soluțiile cloroformice reunite se evaporă la sicitate în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer. Reziduul se dizolvă în 1,0 ml alcool (R);

Soluția b: hidrogenomaleat de metilergometrină (s.r.) 0,20 % m/V în alcool (R);

Soluția c: hidrogenomaleat de metilergometrină (s.r.) 0,010% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 25 μl soluție a (50 μg hidrogenomaleat de metilergometrină);

b: 25 μl soluție b (50 μg hidrogenomaleat de metilergometrină — s.r.);

c: 25 μl soluție c (2,5 μg hidrogenomaleat de metilergometrină — s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului placa cromatografică se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm, timp de cel mult 1 min, pentru identificare, apoi se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid clorhidric (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare hidrogenomaleatului de metilergometrină, cu R_f de aproximativ 0,35, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c.

Dozare. 5 ml soluție injectabilă se diluează cu apă la 25 ml, într-un balon cotate. La 2,0 ml din această soluție se adaugă 4,0 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric (R) (soluția-probă). După 5—10 min se determină absorbanta soluției la 550 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții cu soluția-probă, din 2,0 ml apă și 4,0 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric (R).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon, obținută în aceleași condiții cu soluția-probă, din 2,0 ml hidrogenomaleat de metilergometrină (s.r.) 0,0040 m/V în apă și 4,0 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric (R).

Conservare. Ferit de lumină, la rece. *Venenum.*

INIECTABILE NATRII CHLORIDI**Soluție injectabilă de clorură de sodiu**

Soluția injectabilă de clorură de sodiu (100 mg sau 200 mg/ml) este o soluție sterilă și apirogenă de clorură de sodiu în apă pentru preparate injectabile.

Soluția injectabilă de clorură de sodiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de sodiu (NaCl) față de valorile declarate.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat.

Identificare

— 1 ml soluție injectabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— 1 ml soluție injectabilă se evaporă la siccitate; reziduul obținut colorează flacăra în galben.

pH = 5,5 — 7,0 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția injectabilă 10% m/V sau 20% m/V, diluate cu apă pentru preparate injectabile la concentrația de 0,9% m/V.

Dozare. Un volum din soluția injectabilă, corespunzător la 1 g clorură de sodiu, se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. La 10 ml din această soluție se adaugă cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l, până la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,005844 g NaCl.

INIECTABILE NATRII CHROMATIS [⁵¹Cr]**Soluție injectabilă de cromat [⁵¹Cr] de sodiu**

Soluția injectabilă de cromat [⁵¹Cr] de sodiu (37 — 185 MBq/ml sau 1 — 5 mCi/ml) este o soluție izotonică, sterilă care conține radionuclidul crom-51.

Cromul-51 este izotopul radioactiv al cromului natural sau al cromului îmbogățit în crom-50 și se obține prin iradierea cu neutroni a cromului.

Concentrația radioactivă, exprimată în crom-51, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Conține cel puțin 0,045 mg/ml și cel mult 0,055 mg/ml cromat [⁵¹Cr] de sodiu și cel puțin 8 mg/ml și cel mult 10 mg/ml clorură de sodiu.

Descriere. Soluție limpede, slab gălbuie sau gălbuie.

Identificare

— Cromul-51 emite o singură radiație gama, cu energia de 0,320 MeV (9,8%).

— Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 27,7$ zile.

pH = 6,0 — 8,0 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 99,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radiochimice” (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr. 1, impregnată cu hidroxid de sodiu (R) 0,05 mol/l și lăsată să se usuce.

Developant: alcool (R)-amoniac concentrat (R)-apă (20:10:50).

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție injectabilă.

Banda de hîrtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 3 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și să măsoare radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea Rf pentru cromat [⁵¹Cr] = 0,65 — 0,85; valoarea Rf pentru impurități = 0,00 — 0,05.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,9%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radionuclidice” (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Măsurarea radioactivității” (IX.G).

Dozarea cromatului [⁵¹Cr] de sodiu (determinarea concentrației chimice). La 0,1 ml soluție injectabilă cu o concentrație de 0,025 mg crom-51/ml se adaugă 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,5 mol/l și se completează cu apă la 5 ml, într-un balon cotat. Se determină absorbanta soluției la 370 nm (IX.C 24.1).

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 370 nm = 875.

Radioactivitate specifică. (A_s). Cel puțin 672,7 MBq/mg (cel puțin 18,18 mCi/mg).

Se calculează conform formulei:

$$A_s = \frac{\text{concentrație radioactivă}}{\text{concentrația chimică}}$$

Dozarea clorurii de sodiu. La 1 ml soluție injectabilă se adaugă 30 ml apă și se titrează cu nitrat de argint 0,01 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,01 mol/l corespunde la 0,0005844 g NaCl.

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Etichetare“ (IX.G).

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, la temperatura camerei (IX.G).

Perioada de valabilitate: 2 luni.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită pentru marcarea hematiilor în investigarea tulburărilor hematologice.

INIECTABILE NATRII IODIDI [¹²⁵I]

Soluție injectabilă de iodură [¹²⁵I] de sodiu

Soluția injectabilă de iodură [¹²⁵I] de sodiu (37 — 370 MBq/ml sau 1 — 10 mCi/ml) este o soluție izotonică care conține radionuclidul iod-125 și tiosulfat de sodiu sau alți agenți reducători.

Iodul-125 este un izotop radioactiv al iodului și se obține prin iradierea cu neutroni a xenonului gaz.

Concentrația radioactivă, exprimată în iod-125, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— Iodul-125 emite o singură radiație gama, cu energia principală de 0,035 MeV (6,7%).

— Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 60$ zile.

pH = 7,0 — 9,0 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 98,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Determinarea purității radiochimice“ (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr. 1.

Developant: metanol (R)-apă (75:25).

Soluții de aplicat:

Soluția a: soluție injectabilă;

Soluția b (cu purtător): 0,1 g iodură de potasiu (R), 0,2 g iodat de potasiu (R) și 1,0 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate.

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție b și 10 μl soluție a.

Banda de hîrtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 2 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea Rf pentru [¹²⁵I] = 0,70 — 0,90; valoarea Rf pentru iodat [¹²⁵I] = 0,00.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Determinarea purității radionuclidice“ (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Măsurarea radioactivității“ (IX.G).

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Etichetare“ (IX.G).

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, la temperatura camerei (IX.G).

Perioada de valabilitate: 3 luni.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită pentru scintigrafie în investigarea funcției tiroidiene.

INIECTABILE NATRII IODIDI [¹³¹I]

Soluție injectabilă de iodură [¹³¹I] de sodiu

Soluția injectabilă de iodură [¹³¹I] de sodiu (370 — 3700 MBq/ml sau 10 — 100 mCi/ml) este o soluție izotonică, care conține radionuclidul iod-131 și tiosulfat de sodiu sau alți agenți reducători.

Iodul-131 este un izotop radioactiv al iodului și se obține prin iradierea cu neutroni a telurului.

Concentrația radioactivă, exprimată în iod-131, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— Iodul-131 emite:

radiații beta, cu energia principală de 0,610 MeV (89,7%);

radiații gama, cu energia principală de 0,364 MeV (81,8%).

— Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 8,08$ zile.

pH = 7,0 — 9,0 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 98,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Determinarea purității radiochimice“ (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr. 1.

Developant: metanol (R)-apă (75:25).

Soluții de aplicat:

Soluția a: soluție injectabilă;

Soluția b (cu purtător): 0,1 g iodură de potasiu (R), 0,2 g iodat de potasiu (R) și 1,0 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție b și 10 μl soluție a.

Banda de hîrtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 2 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea Rf pentru [¹³¹I] = 0,70 – 0,90; valoarea Rf pentru iodat [¹³¹I] = 0,00.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,9%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Determinarea purității radionuclidice” (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Măsurarea radioactivității” (IX.G).

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Etichetare” (IX.G).

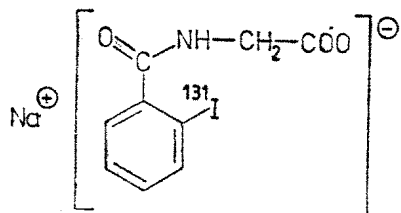
Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, la temperatura camerei (IX.G).

Perioada de valabilitate: o lună.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită pentru investigarea funcției tiroidiene, în tratamentul tireotoxicozei și a cancerului tiroidian.

INIECTABILE NATRII IODOHIPPURATI [¹³¹I]

Soluție injectabilă de iodohipurat [¹³¹I] de sodiu



C₉H₇[¹³¹I]NNaO₂

M_r 331,1

Soluția injectabilă de iodohipurat [¹³¹I] de sodiu (7,4 – 185 MBq/ml sau 0,2 – 5 mCi/ml) este o soluție izotonică de (2-iodobenzamid [¹³¹I]) acetat de sodiu care conține radionuclidul iod-131.

Iodul-131 este un izotop radioactiv al iodului și se obține prin iradierea cu neutroni a telurului.

Concentrația radioactivă, exprimată în iod-131, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Conține cel puțin 2 mg/ml și cel mult 20 mg/ml iodohipurat [¹³¹I] de sodiu.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— Iodul-131 emite:

radiații beta, cu energia principală de 0,610 MeV (89,7%);
radiații gama, cu energia principală de 0,364 MeV (81,8%).

— Timp de înjumătățire: T_{1/2} = 8,08 zile.

pH = 7,0 – 8,5 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 98,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Determinarea purității radiochimice” (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr. 1.

Developant: 1-butanol (R)-acid acetic (R)-apă (40:10:10).

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție injectabilă.

Banda de hîrtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 3 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea Rf pentru iodohipurat [¹³¹I] = 0,50 – 0,80; valoarea Rf pentru [¹³¹I] = 0,00 – 0,30.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,9%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Determinarea purității radionuclidice” (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice—Măsurarea radioactivității” (IX.G).

Dozare (determinarea concentrației chimice). 0,1 ml soluție injectabilă se diluează cu apă, se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta soluției la 230 nm.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon de iodohipurat de sodiu (s.r.) 0,001% m/V (IX.C.24.1).

Radioactivitate specifică (A_s): 0,37 – 92,5 MBq/mg (10 – 2 500 μCi/mg).

Se calculează conform formulei :

$$A_s = \frac{\text{concentrație radioactivă}}{\text{concentrație chimică}}$$

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Etichetare“ (IX.G).

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, ferit de lumină, la 2–10 °C (IX.G).

Perioada de valabilitate: 10 zile.

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită pentru scintigrafie în investigarea funcției renale.

INIECTABILE NATRII PERTECHNETATIS [^{99m}Tc]

Soluție injectabilă de pertechnetat [^{99m}Tc] de sodiu

Soluția injectabilă de pertechnetat [^{99m}Tc] de sodiu (370 — 3 700 MBq/ml sau 10 — 100 mCi/ml) este o soluție izotonică, care conține radionuclidul tehneciu-99m.

Tehneciu-99m este radionuclidul care se obține prin dezintegrarea molibdenului-99.

Molibdenul-99 este un izotop radioactiv al molibdenului și se obține prin iradierea cu neutroni a molibdenului-98.

Concentrația radioactivă, exprimată în tehneciu-99m, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data și la ora la care s-a efectuat măsurarea.

Conține cel puțin 8 mg/ml și cel mult 10 mg/ml clorură de sodiu.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— Tehneciu-99m emite o singură radiație gama cu energia de 0,140 MeV (99,0%).

— Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 6$ h.

pH = 5,0 — 7,0 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 99,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radiochimice“ (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr. 1.

Developant: metanol (R)-acid clorhidric 1 mol/l (50 : 10).

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție injectabilă.

Banda de hîrtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 2 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea Rf pentru pertechnetat [^{99m}Tc] = 0,60 — 0,80; valoarea Rf pentru [^{99m}Tc] redus = 0,00 — 0,05.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,9%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radionuclidice“ (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Măsurarea radioactivității“ (IX.G).

Aluminiu. Cel mult 0,0005 %.

Două benzi de hîrtie de filtru cu lungimea de 4 — 5 cm și lățimea de 0,5 cm se introduc în chinalizarină-soluție (R) și se usucă la aer.

Pe una din benzi se aplică într-un punct 10 μl soluție injectabilă (soluția-probă); apare o colorație albastră. Se aduce banda deasupra unui flacon care conține acid acetic (R) și se menține deasupra flaconului pînă la dispariția colorației albastre.

Dacă în dreptul punctului în care a fost aplicată soluția-probă apare o colorație roz-roșiatică, aceasta nu trebuie să depășească intensitatea colorației obținute cu 10 μl soluție-etalon de clorură de aluminiu (R) 0,04474 g/l, aplicată în paralel, într-un punct, pe cealaltă bandă de hîrtie de filtru și prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Dozare. La 1 ml soluție injectabilă se adaugă 30 ml apă, cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,01 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică.

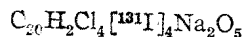
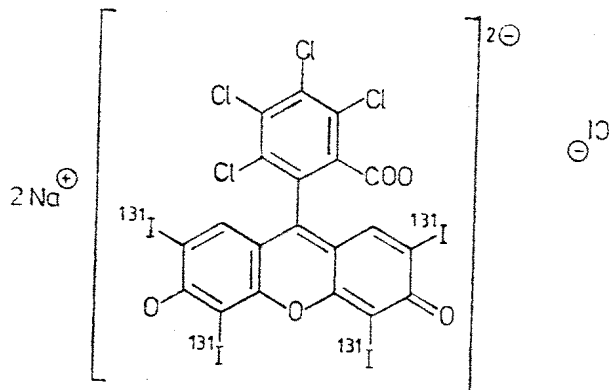
1 ml nitrat de argint 0,01 mol/l corespunde la 0,0005844 g NaCl.

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Etichetare“ (IX.G).

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, la temperatura camerei (IX.G).

Perioada de valabilitate: 24 h.

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită pentru scintigrafia creierului, a tiroidei și a glandelor salivare.

INIECTABILE NATRII ROSEI BENGALENSIS [¹³¹I]Soluție injectabilă de roz bengal [¹³¹I] sodicM_r 1 034

Soluția injectabilă de roz bengal [¹³¹I] sodic (18,5 – 185 MBq/ml sau 0,5 – 5 mCi/ml) este o soluție izotonică de 4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetraiodo [¹³¹I] fluoresceinat de disodiu, care conține radionuclidul iod-131.

Iodul-131 este un izotop radioactiv al iodului și se obține prin iradierea cu neutroni a telurului.

Concentrația radioactivă, exprimată în iod-131, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Conține cel puțin 0,2 mg/ml și cel mult 5 mg/ml roz bengal [¹³¹I] sodic.

Descriere. Soluție limpede, roșu-purpurie.

Identificare

- Iodul-131 emite:
 - radiații beta, cu energia principală de 0,610 MeV (89,7%);
 - radiații gama, cu energia principală de 0,36 MeV (81,8%).
- Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 8,08$ zile.

pH = 7,0 – 9,0 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 97,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice – Determinarea purității radiochimice” (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hirtie cromatografică Whatman nr.1.

Developant: acid acetic (R)-apă (3:50).

Soluții de aplicat:

Soluția a: soluție injectabilă;

Soluția b: 0,1 g iodură de potasiu (R), 0,2 g iodat de potasiu (R) și 1,0 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a benzii de hirtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție b și 10 μl soluție a.

Banda de hirtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 3 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hirtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea R_f pentru [¹³¹I] = 0,60 – 0,80; valoarea R_f pentru roz bengal [¹³¹I] = 0,00 – 0,10.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,9%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice – Determinarea purității radionuclidice” (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice – Măsurarea radioactivității” (IX.G).

Dozare (determinarea concentrației chimice). 0,1 ml soluție injectabilă se diluează cu apă la 10 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta soluției la 547 nm.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon de roz bengal sodic (s.r.) 0,0025 m/V (IX.C.24.1).

Radioactivitate specifică. (A_s): 3,7 – 925 MBq/mg (0,1 – 25 mCi/mg). Se calculează conform formulei:

$$A_s = \frac{\text{concentrația radioactivă}}{\text{concentrația chimică}}$$

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice – Etichetare” (IX.G).

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, ferit de lumină, la 2 – 10 °C.

Perioada de valabilitate: 10 zile.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită pentru scintigrafie în investigarea funcției de excreție biliară.

INIECTABILE OXYTOCINI**Soluție injectabilă de oxitocină**

Soluția injectabilă de oxitocină (1 U.I. sau 5 U.I./ml) este o soluție sterilă care conține oxitocină de sinteză dizolvată în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 3,0—4,0 cu acid acetic 100 g/l (R). Soluția conține un conservant antimicrobian potrivit, acid acetic anhidru și acetat de sodiu. Se prepară pe cale aseptică.

Soluția injectabilă de oxitocină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Activitatea biologică a oxitocinei este de cel puțin 90,0% m/V și de cel mult 111,0% m/V față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu gust și miros caracteristic.

Identificare. Soluția injectabilă, în diluția folosită la „Dozarea biologică a oxitocinei — Metoda pe uter de șobolan“, trebuie să determine contracția uterului de șobolan.

pH = 3,0 — 4,0 (IX.C.22).

Activitatea vasopresoare. Cel mult 0,1 U.I. vasopresină pentru 1 U.I. oxitocină (IX.F.8).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea biologică a oxitocinei“ (IX.F.14), folosind la alegere metoda pe uter de șobolan sau metoda prin înscrierea presiunii arteriale la pasăre.

Limitele fiduciale de eroare ale activității stabilite trebuie să fie cuprinse între 80% și 125% față de activitatea declarată (IX.F.16).

Conservare. Ferit de lumină, la 2 — 10 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Ocitocic.

INIECTABILE PAPAVERINI HYDROCHLORIDI**Soluție injectabilă de clorhidrat de papaverină**

Soluția injectabilă de clorhidrat de papaverină (40 mg sau 100 mg/ml) este o soluție sterilă de clorhidrat de papaverină dizolvat prin încălzire la aproximativ 50 °C în apă pentru preparate injectabile; poate conține stabilizanți potriviți.

Soluția injectabilă de clorhidrat de papaverină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorhidrat de papaverină ($C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$) față de valorile declarate.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu gust slab amar.

O eventuală colorație a soluției 4% m/V sau a soluției 10% m/V diluată cu apă la concentrația de 4% m/V nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cupru-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Identificare

— 1 ml soluție injectabilă se evaporă la sicitate, iar reziduul obținut se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R) care conține 0,05 ml formaldehidă (R); apare o colorație galben-verzuie, care devine treptat roz, roșie, apoi brună.

— 2,5 ml soluție injectabilă se diluează cu apă la 10 ml, se adaugă 0,2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,3 ml hexacianoferrat (III) de potasiu 50 g/l (R); se formează imediat un precipitat gălbui.

pH = 2,5 — 4,5 (IX.C.22).

Dozare. 1 ml soluție injectabilă 4% m/V, respectiv 10% m/V se diluează cu acid clorhidric 1 mol/l la 100 ml, respectiv la 250 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu acid clorhidric 1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 250 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 250 nm = 1 830.

Conservare. Ferit de lumină. *Separandum.*

INIECTABILE PENTOXIFYLLINI**Soluție injectabilă de pentoxifilină**

Soluția injectabilă de pentoxifilină (20 mg/ml) este o soluție sterilă de pentoxifilină dizolvată, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în apă pentru preparate injectabile. Soluția conține 6,2 mg/ml clorură de sodiu.

Soluția injectabilă de pentoxifilină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V pentoxifilină ($C_{15}H_{15}N_4O_9$) și cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorură de sodiu (NaCl) față de valorile declarate.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust amar.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă un maxim la 274 nm (IX.C.24.1).

— 1 ml soluție injectabilă se evaporă la sicitate pe baia de apă; la reziduu obținut se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Se obține un reziduu galben-roșcat care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

— 2 ml soluție injectabilă se evaporă la sicitate; reziduu obținut, umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R), colorează flacăra în galben.

pH = 5,0 — 7,0 (IX.C.22).

Impurități inerite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: clorform (R)-alcoool (R) (80:20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: 5 ml soluție injectabilă se completează cu apă la 10 ml;
Soluția b: pentoxifilină (s.r.) 1,0% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg pentoxifilină);

b: 10 μl soluție b (100 μl pentoxifilină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm sau la lumina zilei după menținerea în vapori de iod (R).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, în afara petei corespunzătoare pentoxifilinei, cu R_f de aproximativ 0,70, nu trebuie să apară alte pete.

Dozare. *Pentoxifilină.* 5 ml soluție injectabilă se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 274 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 274 \text{ nm} = 365.$$

Clorură de sodiu. La 7 ml soluție injectabilă se adaugă 20 ml apă, 0,3 ml cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,005844 g NaCl.

Conservare. Ferit de lumină.

INIECTABILE PHENOBARBITALI

Soluție injectabilă de fenobarbital

Soluția injectabilă de fenobarbital (100 mg/ml) este o soluție sterilă de fenobarbital în propilenglicol.

Soluția injectabilă de fenobarbital trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V fenobarbital (C₁₂H₁₂N₂O₃) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare. 2 ml soluție injectabilă se diluează cu 10 ml apă. Precipitatul format se separă, se dizolvă în 5 ml alcoool (R), se adaugă 0,5 ml nitrat de cobalt (III) 50 g/l în metanol (R) și 0,1 ml amoniac 100 g/l (R); apare o colorație violacee.

Dozare. 5 ml soluție injectabilă se diluează cu 50 ml alcoool în prealabil neutralizat la timolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02322 g C₁₂H₁₂N₂O₃.

Conservare. *Separandum.*

Observație. Soluția injectabilă de fenobarbital nu se administrează intravenos.

INIECTABILE PHYTOMENADIONI

Soluție injectabilă de fitomenadionă

Soluția injectabilă de fitomenadionă (10 mg/ml) este o soluție sterilă de fitomenadionă dizolvată, prin intermediul unor agenți de solubilizare potriviți, în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 6,0 cu tampon acetat pH 5,9. Soluția conține un conservant antimicrobian potrivit.

Soluția injectabilă de fitomenadionă trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 130,0% m/V fitomenadionă (C₃₁H₄₆O₂) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, galbenă.

Identificare. La 0,5 ml soluție injectabilă se adaugă 5 ml hidroxid de potasiu (R) 200 g/l în metanol (R); apare o colorație verde, care după încălzire devine brun-violacee.

pH = 5,5 – 6,5 (IX.C.22).

Dozare. Soluția injectabilă se diluează cu alcool absolut (R), într-un balon cotat, pentru a obține o concentrație de 0,005% m/V fitomenadionă și se determină absorbanta soluției la 330 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 330 nm = 70.

Conservare. Ferit de lumină, la cel puțin 0 °C și la cel mult 25 °C.

Observație. Se admite supradozarea fitomenadionei cu cel mult 30% m/V.

INIECTABILE PIRACETAMI

Soluție injectabilă de piracetam

Soluția injectabilă de piracetam (200 mg/ml) este o soluție sterilă de piracetam în apă pentru preparate injectabile.

Soluția injectabilă de piracetam trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V piracetam ($C_6H_{10}N_2O_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic“ trebuie să apară o pată de culoare brună, cu Rf de aproximativ 0,70.

— La 1 ml soluție injectabilă se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

pH = 5,5 – 6,0 (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R)-acid acetic (R) (75:20:2).

Soluție de aplicat: 0,50 ml soluție injectabilă se completează cu alcool (R) la 10 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (100 μg piracetam).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer timp de 10 min, se ține apoi în vapori de iod (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare piracetamului, nu trebuie să apară alte pete.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală din soluția injectabilă diluată cu clorură de sodiu-soluție izotonică apirogenă (R) la concentrația de 10% m/V.

Dozare. 1 ml soluție injectabilă se aduce în balonul de distilare al unui aparat de distilare prin antrenare cu vapori de apă. Capătul inferior al refrigerentului se cufundă într-un flacon de 250 ml care conține 40 ml acid sulfuric 0,05 mol/l și se procedează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice“ (IX.C.20).

1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,01422 g $C_6H_{10}N_2O_2$.

Conservare. Ferit de lumină.

INIECTABILE PROCAINI HYDROCHLORIDI

Soluție injectabilă de clorhidrat de procaină

Soluția injectabilă de clorhidrat de procaină (10 mg sau 40 mg/ml) este o soluție sterilă și apirogenă de clorhidrat de procaină în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 4,2 cu acid clorhidric 0,1 mol/l; poate conține stabilizanți potriviți.

Soluția injectabilă de clorhidrat de procaină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0 m/V și cel mult 105,0% m/V clorhidrat de procaină ($C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$) față de valorile declarate.

Descriere. Soluție limpede și incoloră, fără miros, cu gust slab amar.

Identificare

— La 1 ml soluție injectabilă se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,1 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 1 ml 2-naftol-soluție (R); se formează un precipitat roșu-cărămiziu.

— 1 ml soluție injectabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

pH = 3,5 – 5,5 (IX.C.22).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 0,5 ml pe kilogram masă corporală din soluția injectabilă 1% m/V sau din soluția injectabilă 4% m/V diluată cu apă pentru preparate injectabile la concentrația de 1% m/V.

Dozare. Soluția injectabilă 4% m/V se diluează cu apă, într-un balon cotat, pentru a obține o concentrație de 1% m/V clorhidrat de pro-

caină. La 30 ml soluție 1% m/V se adaugă 5 ml amoniac concentrat (R) într-o pîlnie de separare și se extrage de cinci ori cu câte 25 ml cloroform (R), agitînd de fiecare dată timp de 5 min. Extractele cloroformice reunite se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), așezat într-o pîlnie peste vată de sticlă; filtratul se distilează. Reziduul obținut se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se adaugă 1 g bromură de potasiu (R), 0,05 ml tropeolină 00-soluție (I) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab gălbuie.

1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02728 g $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$.

Conservare. *Separandum.*

INIECTABILE PROCAINI HYDROCHLORIDI

Soluție injectabilă de clorhidrat de procaină

Soluția injectabilă de clorhidrat de procaină (80 mg/ml) este o soluție sterilă de clorhidrat de procaină în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 4,2. Se înfiiolează în atmosferă de nitrogen.

Soluția injectabilă de clorhidrat de procaină trebuie să corespundă prevederilor de la „Iniectabilia“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% m/V și cel mult 105,0% m/V clorhidrat de procaină ($C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede și incoloră, fără miros, cu gust slab amar.

Identificare

— La 1 ml soluție injectabilă se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,1 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 1 ml 2-naftol-soluție (R); se formează un precipitat roșu-cărămiziu.

— 1 ml soluție injectabilă se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

pH = 3,0 — 4,5 (IX.C.22).

Dozare. Soluția injectabilă se diluează cu apă, într-un balon cotate pentru a obține o concentrație de 1% m/V clorhidrat de procaină. La 30 ml din această soluție se adaugă 5 ml amoniac concentrat (R) într-o pîlnie de separare și se extrage de cinci ori cu câte 25 ml cloroform (R), agitînd de fiecare dată timp de 5 min. Extractele cloroformice reunite se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), așezat într-o pîlnie peste vată de sticlă; filtratul se distilează. Reziduul obținut se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se adaugă 1 g bromură de potasiu (R), 0,05 ml

tropeolină 00-soluție (I) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab gălbuie.

1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02728 g $C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$.

Conservare. *Separandum.*

Observație. La prepararea soluției nu se admite adăugarea de stabilizanți.

INIECTABILE L-SELENO [⁷⁵Se] METHIONINI

Soluție injectabilă de L-seleno [⁷⁵Se] metionină

Soluția injectabilă de L-seleno [⁷⁵Se] metionină (16,65 — 20,35 MBq/ml sau 0,45 — 0,55 mCi/ml) este o soluție izotonică și apirogenă care conține radionuclidul seleniu-75 înglobat în L-metionină ($C_5H_{11}NO_2S$) prin înlocuirea sulfului cu seleniu.

Seleniul-75 este un izotop radioactiv al seleniului natural sau al seleniului îmbogățit în seleniu-74 și se obține prin iradierea cu neutroni a seleniului.

Concentrația radioactivă, exprimată în seleniu-75, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Descriere. Soluție limpede, incoloră sau slab gălbuie.

Identificare

— Seleniul-75 emite radiații gama cu energiile principale de 0,265 MeV (58,5%) și de 0,136 MeV (55,5%).

— Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 118,6$ zile.

pH = 6,0 — 8,0 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 99,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice — Determinarea purității radiochimice“ (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr. 1.

Develoșant: 1-butanol (R)-alcool (R)-apă (20 : 20 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : soluție injectabilă;

Soluția b (cu purtător) : L-metionină 1,0% m/V în apă.

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție b, se lasă să se usuce, apoi se aplică 10 μl soluție a și imediat, înainte ca pata să se usuce, banda de hîrtie cromatografică

se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 3 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea Rf pentru seleno [⁷⁶Se] metionină = 0,60 – 0,90; valoarea Rf pentru impurități = 0,00.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,9%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice – Determinarea purității radionuclidice” (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice – Măsurarea radioactivității” (IX.G).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos un volum din soluția injectabilă care conține, la data specificată pe etichetă, 0,74 MBq (20 μCi) pe kilogram masă corporală.

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice – Etichetare” (IX.G).

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, ferit de lumină, la rece (IX.G).

Perioada de valabilitate: 3 luni.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosită pentru scintigrafia pancreasului.

IODUM

Iod

I₂

M_r 253,8

Conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% I.

Descriere. Lamele cristaline friabile, cu luciu metalic sau fragmente de culoare cenușiu-vioacee, cu miros caracteristic (IX.B).

La aer se volatilizează.

Solubilitate. Solubil în 7 ml disulfură de carbon, 9 ml benzen, 10 ml alcool, 20 ml eter, 46 ml cloroform, 100 ml glicerol, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții concentrate de ioduri alcaline.

Soluțiile în alcool și în eter sînt brune; soluțiile în disulfură de carbon sînt violete; soluțiile în benzen și în cloroform sînt violet-roșcate.

Soluția A. 1,0 g iod fin pulverizat se agită cu 40 ml apă și se filtrează; soluția filtrată se completează la 40 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Prin încălzire (sub nișă) iodul sublimază și degajează vapori violeti.

— 10 mg iod se agită cu 5 ml apă. La lichidul decantat se adaugă 0,1 ml amidon-soluție (I); apare o colorație albastră.

Cloruri, bromuri. Cel mult 0,02%.

La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml amoniac 100 g/l (R), 0,5 g nitrat de potasiu (R), 4 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, se agită, se filtrează și se completează cu apă la 25 ml. 10 ml soluție se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfați. La 4 ml soluție A se adaugă tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la decolorare și se completează cu apă la 10 ml; soluția nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Alte substanțe străine. 0,5 g iod se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); soluția trebuie să fie limpede.

Cianogen, iodecian. La 10 ml soluție A se adaugă tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la decolorare, 0,05 ml sulfat de fer (II)-soluție (R), 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R), 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se încălzește la fierbere și după răcire se acidulează cu acid clorhidric (R); nu trebuie să apară o colorație albastră.

Reziduu prin volatilizare. Cel mult 0,1%.

1 g iod se încălzește pe baia de apă (sub nișă) pînă la volatilizare, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită și se usucă la 105°C timp de 6 h.

Dozare. 0,25 g iod se dizolvă într-o soluție preparată din 2 g iodură de potasiu (R) în 10 ml apă, se diluează cu 50 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01269 g I.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic; antimicotic local.

IPECACUANHAE RADIX

Rădăcină de ipeca

Rădăcina cu sau fără rizom a plantelor *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich. și/sau *Cephaelis acuminata* Karsten (Rubiaceae), uscată după recoltare. Conține cel puțin 2,0% alcaloizi totali exprimați în emetină (C₂₀H₄₀N₂O₄).

Descriere. Caractere macroscopice

Cephaelis ipecacuanha. Rădăcini sub formă de fragmente vermiculare, neregulate, curbate, în general neramificate, lungi până la 15 cm, groase până la 6 mm, roșu-căramizii până la brun-închis la exterior, albicioase în interior, prevăzute cu îngroșări circulare sau semicirculare, care pot uneori să lipsească la rădăcinile cu diametrul mai mic de 2 mm și cu gîtuiri care înconjoară în întregime rădăcina. Regiunea corticală este cornoasă, slab aderentă de lemn, cu fractura netedă și făinoasă. Cilindrul central este dur, cu diametrul de aproximativ $1/5 - 1/6$ din diametrul total al rădăcinii, de culoare galbenă și cu fractura fibroasă.

Rizomi sub formă de fragmente scurte, de obicei aderente la rădăcini, de formă cilindrică, groase până la 2 mm, fin striate longitudinal; zona medulară reprezintă aproximativ $1/6$ din diametrul total.

Cephaelis acuminata. Rădăcini în general asemănătoare cu rădăcinile de *Cephaelis ipecacuanha*, prezentînd următoarele diferențe: diametrul atinge adesea 9 mm, fața exterioară este brun-cenușie până la brun-roșcată, îngroșările sînt mai puțin evidente, iar gîturile înconjoară numai aproximativ jumătate din circumferința și dispar la extremități.

Miros slab caracteristic, gust amar, iritant (toxic) (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a rădăcinii prezintă la exterior un suber redus de culoare brună. Parenchimul cortical, foarte dezvoltat, este constituit din celule poligonale cu pereții subțiri, pline cu granule de amidon, ovale, sferice sau semisferice, asociate (2-8), mai rar simple; fiecare granulă simplă are diametrul, în general, până la 15 μm la *Cephaelis ipecacuanha* și până la 22 μm la *Cephaelis acuminata*. Unele celule ale parenchimului conțin rafidii de oxalat de calciu lungi de 30 - 80 μm . Liberul este lipsit de fibre și formează o zonă îngustă în jurul cambiului circular. Lemnul, format în special din traheide înguste cu numeroase punctuații areolate, este compact, cu toate elementele componente lignificate și are o structură radiară.

Secțiunea transversală printr-un internod al rizomului prezintă mai multe straturi de suber cu pereții subțiri, un parenchim cortical, puțin colenchimatos, un periciclu care conține celule scleroase, un inel îngust de țesut liberian, un inel lat de lemn care înconjoară o măduvă formată din celule parenchimotoase cu pereții subțiri și punctați.

Pulberea, de culoare galben-cenușie sau brun-cenușie, prezintă fragmente de suber de culoare brună, numeroase fragmente de parenchim cortical, fragmente de traheide, fibre și parenchim lemnos, granule de amidon rotunde asociate (2-8), mai rar simple, fiecare granulă simplă avînd diametrul, în general, până la 15 μm la *Cephaelis ipecacuanha*, și până la 22 μm la *Cephaelis acuminata*; rafidii de oxalat de calciu lungi de 30 - 80 μm (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: amoniac concentrat (R)-metanol (R)-cloroform (R) (0,5 : 6,5 : 93).

Soluție de aplicat: 0,1 g pulbere de rădăcină de ipeca (V) se umectează cu 0,05 ml amoniac concentrat (R), se adaugă 5 ml cloroform (R), se agită într-o pîlnie de separare timp de 30 min și se filtrează. 1 ml filtrat se diluează cu cloroform (R) la 25 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică 10 μl soluție, pe o distanță de 2 cm, sub formă de bandă. Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului se pulverizează uniform cu iod (R) 10 g/l în cloroform (R) și se ține în etuvă, la 60 °C, timp de 10 min. După răcire se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă trebuie să apară următoarele pete:

— o pată cu fluorescență albastru-deschis, cu Rf de aproximativ 0,36 (cefelina);

— o pată cu fluorescență galbenă, cu Rf de aproximativ 0,55 (emantina).

Pe cromatogramă mai poate să apară o pată pe linia de start.

— 0,5 g pulbere de rădăcină de ipeca se agită cu 3 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,15 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (R); se formează un precipitat abundent.

— 0,5 g pulbere de rădăcină de ipeca se agită cu 3 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează. Soluția filtrată se aduce pe o sticlă de ceas peste cîteva miligrame de cloramină B (R); apare o colorație galben-portocalie.

Alte specii înrudite. Nu se admite prezența rădăcinilor de culoare alb-gălbuie sau neagră și a fragmentelor de țesuturi cu celule care conțin pigmenți, granule de amidon străin, inulină și ursine de oxalat de calciu.

Părți din aceleași plante. Nu se admite prezența fragmentelor de tulpini și radicele cu parenchimul cortical subțire și lipsite de inele.

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Lipsă (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 8,0%.

5 g rădăcină de ipeca se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 6,0%.

1 g rădăcină de ipeca se calcinează până la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

Dozare. 2,5 g pulbere de rădăcină de ipeca (VII) se agită cu 70 ml eter (R), într-un balon cu dop rodat, timp de 5 min. Se adaugă 2 ml amoniac 100 g/l (R) și se agită timp de 1 h. Se adaugă 2 ml apă, se agită energic și se lasă în repaus până la separarea stratului eteric. Soluția eterică decantată se filtrează prin vată într-un balon de distilare. 36 ml

soluție filtrată (2 g pulbere) se distilează în baia de apă la aproximativ 45 °C până la sicitate. Reziduul se dizolvă în 1 ml alcool 90°; se îndepărtează alcoolul pe baia de apă. Balonul cu reziduu se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 5 min. Reziduul se dizolvă, prin încălzire pe baia de apă, în 1 ml alcool (R), în prealabil neutralizat. Se adaugă 20,0 ml acid sulfuric 0,01 mol/l, roșu de metil-soluție (I) și excesul de acid sulfuric 0,01 mol/l se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l până la colorație galbenă.

1 ml acid sulfuric 0,01 mol/l corespunde la 0,0048 g $C_{29}H_{40}N_2O_4$.

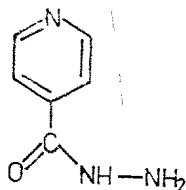
Conservare. Ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Observație. Când se prescrie *Ipecacuanhae radix* se folosește pulbere de rădăcină de ipeca. Dacă pulberea de rădăcină de ipeca conține mai mult de 2,0% alcaloizi totali, aceasta se diluează cu lactoză la concentrația de 2,0%.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Emetic; expectorant.

ISONIAZIDUM

Isoniazidă



$C_6H_7N_2O$

M_r 137,1

Isoniazida este hidrazida acidului 4-piridincarboxilic. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_6H_7N_2O$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale aciculare incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, foarte greu solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g izoniazidă se dizolvă în 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu izoniazidă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R) prezintă un maxim la 266 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg izoniazidă se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se încălzește; se percepe un miros caracteristic de piridină.

— 50 mg izoniazidă se dizolvă în 1 ml apă, se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu-cărămiziu.

Punct de topire: 170 — 174 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 6,0 — 8,0 (soluția A) (IX.C.22).

Arsen. 0,5 g izoniazidă nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Hidrazină. La 2,0 ml izoniazidă soluție 0,1% m/V se adaugă 4 ml apă și 4 ml soluție proaspăt preparată de 4-dimetilaminobenzaldehidă (R) 2 g/l într-un amestec format din 6 volume acid clorhidric (R) și 4 volume apă și se lasă în repaus timp de 3 min. Se determină absorbanta soluției la 450 nm, folosind ca lichid de compensare un amestec format din 6 ml apă și 4 ml soluție proaspăt preparată de 4-dimetilaminobenzaldehidă (R) 2 g/l într-un amestec format din 6 volume acid clorhidric (R) și 4 volume apă. Absorbanta soluției trebuie să fie de cel mult 0,05 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g izoniazidă se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g izoniazidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g izoniazidă se dizolvă în 50 ml apă, într-un flacon cu dop rotat. Se adaugă 1,5 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) și 50 ml iod 0,05 mol/l, se închide flaconul și se lasă la întuneric timp de 90 min. Se adaugă, cu precauție, 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

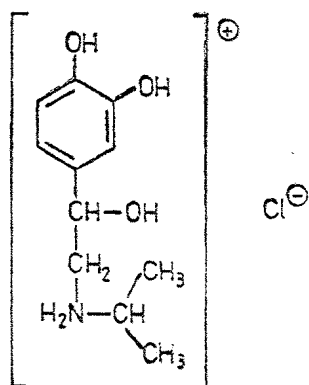
În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor. 1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,003429 g $C_6H_7N_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Tuberculostatic.

ISOPRENALINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de izoprenalină



$C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HCl$

M_r 247,7

Sinonim: clorhidrat de izoproterenol

Clorhidratul de izoprenalină este clorhidrat de (R,S)-1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-(izopropilamino)etanol. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

La aer și la lumină se colorează; soluția apoasă se colorează în roșu-brun.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în benzen, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g clorhidrat de izoprenalină se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V prezintă un maxim la 280 nm (IX.C.24.1).

— 0,5 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde, care în timp devine verde-brună. Se adaugă 0,1 ml amoniac 100 g/l (R); colorația devine roșu-vioacee.

— 0,5 ml soluție A se diluează cu 1 ml apă și se adaugă 0,05 ml acid fosfowolframic 10 g/l (R); se formează un precipitat alb (deosebire de epinefrină).

— 1 ml soluție A se diluează cu apă la 200 ml. La 10 ml soluție se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și 1 ml iod 0,05 mol/l. După 5 min se adaugă 2 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l; apare o colorație roz (deosebire de epinefrină și hidrogenotartarat de norepinefrină).

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 166 – 172 °C (IX.C.10).

pH = 4,5 – 6,0 (soluția A) (IX.C.22).

Izoprenalonă. Absorbanța unei soluții 0,2% m/V, proaspăt preparată, determinată la 310 nm, trebuie să fie de cel mult 0,20 (IX.C.24.1).

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de izoprenalină se usucă pe pentoxid de fosfor (R), în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g clorhidrat de izoprenalină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de izoprenalină fin pulverizat se dizolvă, prin agitare, într-un amestec format din 15 ml acid acetic anhidru (R) și 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează imediat cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație albastră.

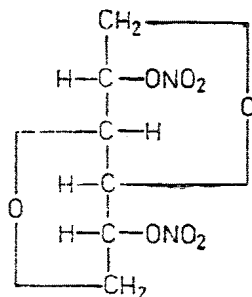
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02477 g $C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Beta-adrenergic, folosit în astm și ca stimulent cardiac.

ISOSORBIDI DINITRAS DILUTUM

Dinitrat de izosorbid diluat

 $C_6H_8N_2O_8$ M_r 236,1

Dinitratul de izosorbid diluat este un amestec uscat de 2,5-dinitrat de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol și lactoză. Conține cel puțin 22,5% și cel mult 27,5% $C_6H_8N_2O_8$.

Atenție! Dinitratul de izosorbid nediluat poate exploda prin lovire sau prin încălzire excesivă; se recomandă ca manipularea produsului nediluat să se efectueze numai în cantități mici și cu precauție.

Descriere. Pulbere cristalină fină, albă sau aproape albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Dinitratul de izosorbid nediluat este foarte ușor solubil în acetonă, ușor solubil în cloroform, puțin solubil în alcool, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— 0,4 g dinitrat de izosorbid diluat se agită de două ori cu câte 15 ml acetonă (R) timp de câte 2 min și se filtrează. Reziduul de pe filtru se usucă la aer și se folosește la identificarea lactozei. Filtratele reunite se evaporă la siccitate la o temperatură care să nu depășească 35 °C. Reziduul obținut se usucă pe pentoxid de fosfor (R), in vid, timp de 16 h și este folosit la identificarea dinitratului de izosorbid.

— Spectrul în infraroșu al reziduului obținut trebuie să corespundă celui obținut cu dinitrat de izosorbid (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 10 mg din același reziduu se aduc pe o sticlă de ceas, se adaugă 0,1 ml difenilamină-soluție (R); apare o colorație albastră (dinitrat de izosorbid).

— Reziduul uscat de pe filtru se dizolvă în 10 ml apă. La 1 ml soluție se adaugă 3 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R)

și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu-cărămiziu (lactoză).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Devolpant: toluen (R)-acetat de etil (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: dinitrat de izosorbid 4,0% m/V în acetonă (R) (1,6 g dinitrat de izosorbid diluat se agită cu 10 ml acetonă R și se filtrează; soluția filtrată se completează la 10 ml, într-un balon cotat, prin spălarea filtrului cu acetonă R);

Soluția b: dinitrat de izosorbid 0,020% m/V în acetonă (R) (0,5 ml soluție „a“ se diluează cu acetonă R la 100 ml, într-un balon cotat).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (800 μg dinitrat de izosorbid);

b: 20 μl soluție b (4 μg dinitrat de izosorbid).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu difenilamină (R) 10 g/l în acid sulfuric (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare dinitratului de izosorbid, mai apar și alte pete, mărirea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărirea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscure. Cel mult 1,0%.

0,5 g dinitrat de izosorbid diluat se usucă pe pentoxid de fosfor (R), in vid, timp de 16 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g dinitrat de izosorbid diluat se calcinează, cu precauție, cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. La 0,2 g dinitrat de izosorbid diluat (corespunzător la 50 mg dinitrat de izosorbid), se adaugă 15 ml acid acetic (R), se agită timp de 15 min, se diluează cu acid acetic (R) la 50 ml, într-un balon cotat și se filtrează, îndepărtând primii 10 ml (soluția 1). La 1 ml din soluția 1 se adaugă 2 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (R), se agită și se lasă în repaus timp de 15 min. Se diluează, cu precauție, cu 50 ml, apă se adaugă 25 ml amoniac 100 g/l (R), se răcește și se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat (soluție-probă).

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: 0,2 g nitrat de potasiu (R) în prealabil uscat la 105 °C timp de 4 h se dizolvă în 5 ml apă și

se diluează cu acid acetic (R) la 25 ml, într-un balon cotat. 5 ml soluție se diluează cu acid acetic (R) la 50 ml, într-un balon cotat. 1 ml din această soluție se prelucrează în aceleași condiții și cu aceeași reactivi cu soluția 1.

Se determină absorbanta soluției-probă și a soluției-etalon la 405 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din 1 ml acid acetic (R) care se prelucrează în aceleași condiții și cu aceeași reactivi ca soluția 1.

1 ml nitrat de potasiu 0,8 g/l corespunde la 0,000934 g $C_6H_8N_2O_8$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 15 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos.

JUNIPERI FRUCTUS

Fruct de ienupăr

Pseudobaca matură a arbuștilor *Juniperus communis* L. (ssp. *communis*) și/sau *Juniperus communis* L. ssp. *alpina* (Gray) Čelak (*Juniperus communis* L. ssp. *nana* (Willd. Syme) (Cupressaceae), uscată după recoltare. Conține cel puțin 0,8% V/m ulei volatil.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Pseudobace rotunde sau ovoide, întregi, indehiscente, negru-albăstrui sau brun-violacee, brumate, cu diametrul de 5–10 mm, adeseori scurt pedunculat, de cele mai multe ori netede, acoperite cu un strat ceros. La extremitatea opusă pedunculului prezintă o adâncitură în formă de stea cu trei brațe. Sub epicarpul subțire se află un mezocarp cărnos, sfărâmițos, de culoare brună, în care de regulă se găsesc trei semințe (rareori două sau una) brun-gălbui, dure, lunguiețe, prevăzute cu muchii rotunjite.

Miros aromat, caracteristic, mai pronunțat după zdrobire, gust la început dulceag și aromat, apoi amărui (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prin centrul pseudobacei prezintă un epicarp cu celule care conțin o materie de culoare brună și un mezocarp în care se disting punși secretoare care conțin o rășină brună. O parte din aceste punși (10–15) sînt mai mici și dispuse periferic, altele mai mari, cu diametrul de 1 mm, aderă de sămînță (cîte două la fiecare sămînță). În tegumentul seminței se disting celule cu cristale prismatice de oxalat de calciu, iar în interiorul seminței se află un embrion cu celule ce conțin ulei rezinificat, înconjurat de albumen (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceleași plante. Pseudobace cu diametrul sub 5 mm, cel mult 5,0%; pseudobace verzi sau brune, cel mult 1,0%; fragmente de ramuri și alte părți din plantă, cel mult 0,5% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 20,0%.

5 g fruct de ienupăr se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 5,0%.

1 g fruct de ienupăr se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 0,5% (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale” (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințare. Diuretic; carminativ.

KALII BROMIDUM

Bromură de potasiu

KBr

M_r 119,0

Bromura de potasiu conține cel puțin 98,0% și cel mult 100,5% KBr raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în 1,7 ml apă, 4 ml glicerol, 200 ml alcool (IX.C.1).

Soluția A. 10 g bromură de potasiu se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 g acetat de sodiu (R) și 4 ml acid tartric-soluție (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 2 ml cloroform (R), 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb-gălbui, cazeos, greu solubil în amoniac concentrat (R).

— Bromura de potasiu colorează flacăra în violet.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămînă incoloră și după fierbere.

Arsen. 1,0 g bromură de potasiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu, calciu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămînă limpede timp de 5 min.

Bromați. 10 ml soluție A se agită cu 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 2 ml cloroform (R); stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în galben.

Fer. Cel mult 0,006%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Ioduri. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml apă, 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și amidon-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în albastru timp de 10 min.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g bromură de potasiu se usucă la 105 °C timp de 3 h (IX.C.15).

Dozare. 0,25 g bromură de potasiu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,0119 g KBr.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ.

KALII CARBONAS

Carbonat de potasiu

K_2CO_3 M_r 138,2

Carbonatul de potasiu conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% K_2CO_3 raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă granuloasă, fără miros, cu gust leșietic (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în alcool absolut (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g carbonat de potasiu se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Soluția A este puternic alcalină.

— La 2 ml soluție A se adaugă 2 ml acid tartric-soluție (R); se produce efervescentă și se formează un precipitat alb, cristalin.

— Carbonatul de potasiu umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescentă și colorează flacăra în violet.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. 1,0 g carbonat de potasiu se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 2 ml acid clorhidric 250 g/l (R); soluția nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cianuri. La 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se adaugă 0,25 ml sulfat de fer (II)-soluție (R), 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și se încălzește la fierbere. După răcire se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație albastră.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,006%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitrați. 1 ml soluție A se diluează cu 1 ml apă, se neutralizează cu acid sulfuric 100 g/l (R), se răcește și se adaugă 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R). Se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Sulfati. Cel mult 0,05%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g carbonat de potasiu se usucă la 120 °C timp de 5 h (IX.C.15).

Dozare. 1,5 g carbonat de potasiu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 1 mol/l până la colorație portocalie. Soluția se încălzește la fierbere până la îndepărtarea dioxidului de carbon, se răcește și se continuă titrarea până la colorație portocalie.

1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l corespunde la 0,0691 g K_2CO_3 .

Conservare. În recipiente bine închise.

KALII CHLORIDUM

Clorură de potasiu

KCl

M_r 74,56

Clorura de potasiu conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% KCl raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust slab sărat (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în 3 ml apă, practic insolubilă în alcool și eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g clorură de potasiu se dizolvă în 60 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 4 ml soluție A se adaugă 0,5 g acetat de sodiu (R) și 4 ml acid tartric-soluție (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 20 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Arsen. 1,0 g clorură de potasiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se agită; soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Bromuri, ioduri. La 10 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 1 ml cloroform (R) și 0,5 ml cloramină B 50 g/l (R) și se agită; stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în galben sau în violet.

Calciu, magneziu. La 5 ml soluție A se adaugă 0,5 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 5 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) și amoniac 100 g/l (R) până la reacție alcalină; nu trebuie să apară o turbureală și nu trebuie să se formeze un precipitat timp de 5 min.

Fer. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Nitrați. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R); pe pereții eprubetei se adaugă 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Sodiu. 0,3 g clorură de potasiu se dizolvă în 3 ml apă, se adaugă 2 ml alcool (R) și 3 ml hexahidroxoantimoniat (V) de potasiu-soluție (R); amestecul trebuie să rămână limpede timp de cel puțin 15 min.

Sulfați. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 1,0 g clorură de potasiu, încălzit într-o capsulă de porțelan, nu trebuie să se coloreze (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.
0,5 g clorură de potasiu se usucă la 130 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,2 g clorură de potasiu se dizolvă în 25 ml apă, se adaugă cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,007456 g KCl.

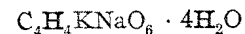
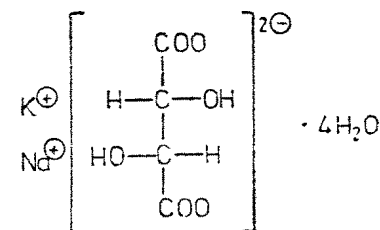
Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Când se prescrie „clorură de potasiu“ nu se admit prescurtări, pentru a nu se confunda cu cloratul de potasiu (*Kalii chloricum*).

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Hipopotasemie.

KALII ET NATRII TARTRAS

Tartrat de potasiu și sodiu



M_r 282,2

Tartratul de potasiu și sodiu este sarea de potasiu și de sodiu a acidului (2R, 3R)-2,3-dihidroxibutandioic cu patru molecule de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $\text{C}_4\text{H}_4\text{KNaO}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust răcoritor (IX.B); eflorescente.

Solubilitate. Solubil în 1,2 ml apă, practic insolubil în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 4,0 g tartrat de potasiu și sodiu se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— 0,2 g tartrat de potasiu și sodiu se dizolvă în 5 ml apă și se adaugă 5 ml acid acetic 300 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— 0,1 g tartrat de potasiu și sodiu se dizolvă în 2 ml apă și se adaugă 0,2 ml sulfat de fer (II)-soluție (R), 0,25 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație albastru-violetă.

— Tartratul de potasiu și sodiu încălzit la aproximativ 80 °C se topește în apa de cristalizare; la temperatură mai ridicată se carbonizează și degajează miros de zahăr ars. Prin calcinare rămâne un reziduu alb, care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescență și colorează flacăra în galben; privind flacăra prin sticla de cobalt se observă culoarea violetă a potasiului.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 25 ml soluție A se adaugă 0,05 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Amoniu. La 0,2 g tartrat de potasiu și sodiu se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Arsen. 1,0 g tartrat de potasiu și sodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu, oxalați, fosfați. La 2,5 ml soluție A se adaugă 2,5 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R) și se completează cu apă la 10 ml; soluția trebuie să rămână limpede; se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Calciu. Cel mult 0,05%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,015%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

1,0 g tartrat de potasiu și sodiu se dizolvă în 8 ml apă, se completează cu același solvent la 10 ml și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,02%.

0,5 g tartrat de potasiu și sodiu se dizolvă în 8 ml apă, se completează cu același solvent la 10 ml și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare: 21,0 — 26,0%.

0,5 g tartrat de potasiu și sodiu se usucă la 50 °C timp de 3 h, apoi la 130 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. La 0,3 g tartrat de potasiu și sodiu fin pulverizat se adaugă 5 ml glicerol (R) și se încălzește pînă la dizolvare. Se adaugă 10 ml anhidridă acetică (R) și se încălzește din nou, sub agitare, pînă se obține o soluție limpede. Se răcește, se adaugă cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

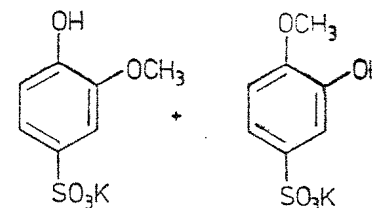
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01411 g $C_7H_7KO_5S \cdot 4H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise.

A acțiune farmaceutică și întrebuințări. Laxativ; purgativ.

KALII GUAIACOLSULFONAS

Guaiacolsulfonat de potasiu



$C_7H_7KO_5S$

M_r 242,3

Simonim: tiocol

Guaiacolsulfonatul de potasiu este un amestec de săruri de potasiu ale acizilor 4-hidroxi-3-metoxibenzensulfonic și 3-hidroxi-4-metoxibenzen-sulfonic. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,5% $C_7H_7KO_5S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros sau cu miros slab caracteristic și cu gust slab amar, apoi dulceag (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, foarte greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 4,0 g guaiacolsulfonat de potasiu se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

— Reziduul de la calcinare se dizolvă în 10 ml apă, se filtrează și se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, insolubil în acizi.

— 2 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 0,4 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastru-violetă.

— 0,2 g guaiacolsulfonat de potasiu se calcinează pînă la carbonizare; reziduul umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în violet.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,4 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l pînă la colorație roz; nu trebuie să se folosească mai mult de 3,5 ml acid clorhidric 0,1 mol/l.

Arsen. 1,0 g guaiacolsulfonat de potasiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 1 h.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX..13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitrați, substanțe organice ușor carbonizabile. La 0,1 g guaiacolsulfonat de potasiu se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14); prin încălzire soluția devine verde.

Sulfai. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

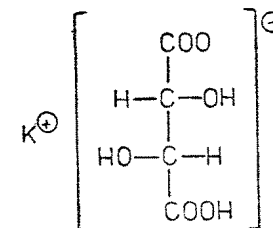
0,5 g guaiacolsulfonat de potasiu se usucă la 105 °C timp de 2 h (IX.C.15).

Dozare. La 0,2 g guaiacolsulfonat de potasiu se adaugă acid sulfuric (R) și se calcinează pînă se obține un reziduu alb; calcinarea se continuă pînă la masă constantă.

1 g sulfat de potasiu corespunde la 2,781 g C₇H₅KO₆S.

• **Conservare.** În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Expectorant.

KALII HYDROGENOTARTRAS**Hidrogenotartrat de potasiu**

C₄H₅KO₆

M_r 188,2

Sinonim: tartrat acid de potasiu

Hidrogenotartratul de potasiu este sarea monopotasică a acidului (2R, 3R)-2,3-dihidroxi-butandioic. Conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% C₄H₅KO₆ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru (IX.B).

Solubilitate. Foarte puțin solubil în apă, practic insolubil în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini, de carbonați alcalini și în acizi minerali diluați.

Soluția A. 2,0 g hidrogenotartrat de potasiu se agită timp de 2 min. cu 100 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 100 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— 0,2 g hidrogenotartrat de potasiu se calcinează. Reziduul se dizolvă în 4 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, se filtrează și se adaugă 5 ml acid tartric-soluție (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— 50 mg hidrogenotartrat de potasiu se dizolvă, prin încălzire, în 2 ml apă și se adaugă 0,2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R). După răcire se adaugă 0,15 ml sulfat de fer (II)-soluție (R), 0,25 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație albastru-violetă.

— Hidrogenotartratul de potasiu se carbonizează prin încălzire și degajează miros de zahăr ars; reziduul umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în violet.

Amoniu. Cel mult 0,01%.

0,2 g hidrogenotartrat de potasiu se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion amoniu) (IX.C.13).

Arsen. 0,5 g hidrogenotartrat de potasiu se dizolvă în 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Calciu. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,015%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfati. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfati (IX.C.13).

Acid oxalic. Soluția obținută la determinarea bariului se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Substanțe insolubile, săruri de aluminiu. 0,5 g hidrogenotartrat de potasiu se dizolvă în 3 ml amoniac 100 g/l (R); soluția trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă (IX.C.2).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g hidrogenotartrat de potasiu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,25 g hidrogenotartrat de potasiu se dizolvă în 60 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01882 g $C_4H_5KO_6$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Laxativ.

KALII IODIDUM

Iodură de potasiu

KI

M_r 166,0

Iodura de potasiu conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% KI raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină sau granulară, albă, fără miros, cu gust sărat și slab amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, ușor solubilă în glicerol, solubilă în alcool, puțin solubilă în acetonă (IX.C.1).

Soluția A. 10 g iodură de potasiu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acetat de sodiu 100 g/l (R) și 4 ml acid tartric-soluție (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric (R), 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R), 2 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în violet.

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat galben, insolubil în amoniac concentrat (R).

— Iodura de potasiu colorează flacăra în violet.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră.

Arsen. 1,0 g iodură de potasiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 15 min.

Cianuri. La 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 5 ml sulfat de fer (II)-soluție (R), 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și se încălzește pînă la fierbere. După răcire se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R) și se adaugă 1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l; soluția nu trebuie să se coloreze în albastru.

Fer. Cel mult 0,006%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Iodați. La 5 ml soluție A se adaugă 0,2 ml amidon-soluție (I) și 0,2 ml acid sulfuric 100 g/l (R). Se lasă în repaus ferit de lumină timp de 2 min; nu trebuie să apară o colorație albastră.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitrați, nitriți, amoniu. La 1,0 g iodură de potasiu se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,5 g zinc pulbere (R) și 0,5 g fer pulbere (R); se astupă eprubeta cu un tampon de vată, peste care se așează o hîrtie de turnesol roșie (I) umectată și se încălzește în baia de apă timp de 15 min; hîrtia de turnesol nu trebuie să se coloreze în albastru.

Sulfati. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Tiosulfati, sulfiți. La 5 ml soluție A se adaugă 0,2 ml amidon-soluție (I) și 0,05 ml iod 0,05 mol/l; nu trebuie să apară o colorație albastră.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

1 g iodură de potasiu, fin pulverizată, se usucă la 105 °C timp de 4 h (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g iodură de potasiu se dizolvă în 10 ml apă, într-un flacon cu dop rodat; se adaugă 35 ml acid clorhidric (R), 5 ml cloroform (R) și se titrează cu iodat de potasiu 0,05 mol/l, adăugat picătură cu picătură și agitând energic, pînă la decolorarea cloroformului. Se lasă în repaus timp de 5 min și dacă reapare colorația se continuă titrarea, agitând energic, pînă la decolorarea cloroformului.

1 ml iodat de potasiu 0,05 mol/l corespunde la 0,0166 g KI.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antifungic; expectorant.

KALII PERMANGANAS

Permanganat de potasiu

KMnO_4

M_r 158,0

Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% KMnO_4 .

Descriere. Cristale de culoare violetă sau aproape neagră, cu luciu metalic, sau pulbere granuloasă de culoare violet-închis sau negru-brun, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă la fierbere, solubil în 17 ml apă, practic insolubil în cloroform (IX.C.1).

Soluția A. 0,7 g permanganat de potasiu se dizolvă în 30 ml apă, se adaugă 3 ml alcool (R) și se încălzește pînă la decolorare; după răcire se filtrează și se completează la 35 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— 0,5 g permanganat de potasiu se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 1 ml alcool (R) și 0,3 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație verde. Prin încălzirea soluției la fierbere se formează un precipitat brun-închis. După răcire amestecul se filtrează. La 1 ml soluție filtrată se adaugă 0,5 ml acid acetic 30 g/l (R) și 1 ml hexanitrocobaltat (III) de sodiu-soluție (R); se formează imediat un precipitat galben pînă la galben-portăcaliu.

— Permanganatul de potasiu colorează flacăra în violet.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Dozare. 0,1 g permanganat de potasiu se dizolvă în 25 ml apă, într-un flacon de 500 ml cu dop rodat; se adaugă 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 20 ml iodură de potasiu-soluție (R) și se agită ușor. Se lasă în repaus la întuneric timp de 10 min, se diluează cu 200 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 3 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, pînă la decolorare. 1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,00316 g KMnO_4 .

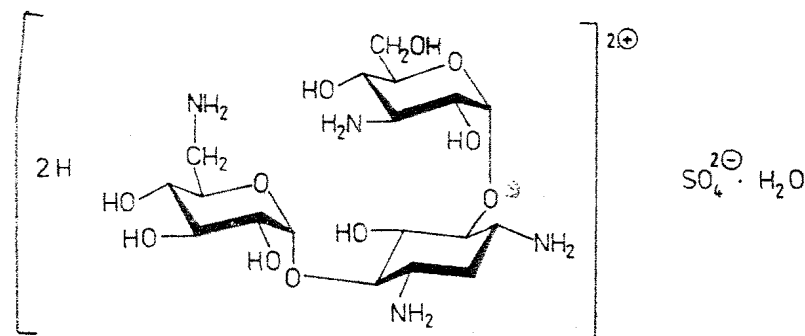
Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Observație. Nu se asociază cu alcool, glicerol și peroxid de hidrogen-soluție concentrată (descompunere și pericol de explozie).

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

KANAMYCINI SULFAS

Sulfat de kanamicină



$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

M_r 600,6

Sulfatul de kanamicină este sulfat de 0-3-amino-3-deoxi- α -D-glucopiranozil-(1 → 6)-0[6-amino-6-deoxi- α -D-glucopiranozil-(1 → 4)]-2-deoxi-D-streptamină cu o moleculă de apă, obținut din anumite tulpini de *Strept-*

tomycetes kanamyceticus. Conține cel puțin 15,0% și cel mult 17,0% sulfat raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 750 μg kanamicină ($\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{11}$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, practic fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, practic insolubil în acetonă, alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1 g sulfat de kanamicină se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata corespunzătoare sulfatului de kanamicină (*e.n.*) din dreptul punctului *b* (IX.C.26.2).

— 50 mg sulfat de kanamicină se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 1 ml ninhidrină-soluție (*R*) și se încălzește pe baia de apă timp de 5 min; apare o colorație violetă.

— 4 ml soluție A se diluează cu 3 ml apă, se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (*R*); se formează un precipitat alb.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ până la $+123^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede. Colorația soluției 10% m/V nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,5 — 8,5 (soluția A) (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: 15 g dihidrogenofosfat de potasiu (*R*) se dizolvă în 100 ml apă.

Soluții de aplicat:

Soluția a: sulfat de kanamicină 3,0% m/V în apă;

Soluția b: sulfat de kanamicină (*e.n.*) 3,0% m/V în apă;

Soluția c: 3 ml soluție b se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b* și *c*, se aplică soluțiile:

a: 2 μl soluție a (60 μg sulfat de kanamicină);

b: 2 μl soluție b (60 μg sulfat de kanamicină-*e.n.*);

c: 2 μl soluție c (1,8 μg sulfat de kanamicină-*e.n.*).

După uscarea petelor la aer timp de 10 min se introduce placa cromatografică în vasul cromatografic în prealabil saturat cu developant timp de 24 h; se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer timp de 15 min, apoi se ține în etuvă, la 110 °C, timp de 10 min și se pulverizează uniform cu ninhidrină (*R*) 10 g/l în 1-butanol (*R*). Placa cromatografică se ține în etuvă, la 110 °C, timp de 10 min și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare sulfatului de kanamicină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei principale din dreptul punctului *c*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,5%.

1 g sulfat de kanamicină se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,5%.

1 g sulfat de kanamicină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține sulfat de kanamicină 4 mg/ml.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține sulfat de kanamicină 10 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține sulfat de kanamicină 2 mg/ml.

Sterilitate. Sulfatul de kanamicină trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Sulfat. 0,25 g sulfat de kanamicină se dizolvă în 100 ml apă, într-un flacon de 500 ml, se ajustează pH-ul la 11,0 cu amoniac concentrat (*R*), se adaugă 10 ml clorură de bariu 0,1 mol/l, 0,5 mg metalftaleină (*I*) și se titrează excesul de clorură de bariu 0,1 mol/l cu edetat disodic 0,1 mol/l. Când soluția colorată în albastru-violet începe să se decoloreze se adaugă 50 ml alcool (*R*) și se continuă titrarea până când soluția se decolorează.

1 ml clorură de bariu 0,1 mol/l corespunde la 0,009606 g sulfat.

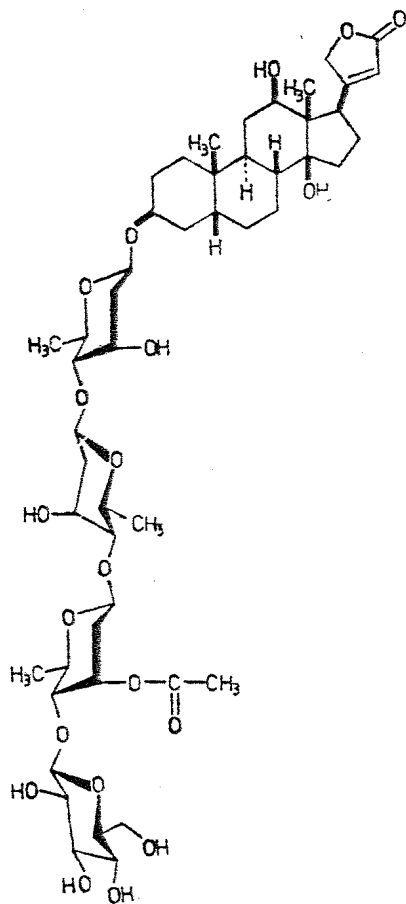
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmaceutică și întrebuințări. Antibiotic.

LANATOSIDUM C

Lanatozidă C


 $C_{49}H_{76}O_{20}$
 M_r 985,1

Lanatozida C este (3 β ,5 β ,12 β)-3-[(O- β -D-glucopiranozil-(1 \rightarrow 4)-O-3-O-acetil-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranozil-(1 \rightarrow 4)-O-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranozil-(1 \rightarrow 4)-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranozil)oxi]12,14-dihidroxi-card-20(22)-enolid. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% glicozide cardiotonice exprimate în $C_{49}H_{76}O_{20}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în piridină, solubilă în metanol, puțin solubilă în alcool, foarte greu solubilă în cloroform, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine“, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata lanatozidei C (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— 1 mg lanatozidă C se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (*R*) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*) și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (*R*); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația devine albastră.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +31,5^\circ$ până la $+35,5^\circ$ (2% m/V în metanol *R*; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția preparată pentru dozarea 16-hidroxi-glicozidelor trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (*R*).

Soluție de impregnare: formamidă (*R*)-acetonă (*R*) (10 : 90).

Developant: cloroform (*R*)-tetrahidrofuran (*R*)-formamidă (*R*) (50 : 50 : 6). Se amestecă cloroformul cu tetrahidrofuranul; după răcire se adaugă formamida și se agită pînă la dizolvare.

Soluții de aplicat:

Soluția *a*: lanatozidă C 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *b*: lanatozidă C (*s.r.*) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *c*: deslanozidă (*s.r.*) 0,0050% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *d*: lanatozidă B (*s.r.*) 0,0060% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*);

Soluția *e*: lanatozidă C (*s.r.*) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare și se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de strat a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c*, *d* și *e*, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție *a* (10 μ g lanatozidă C);

b: 10 μ l soluție *b* (10 μ g lanatozidă C-*s.r.*);

c: 10 μ l soluție *c* (0,5 μ g deslanozidă-*s.r.*);

d: 10 μ l soluție *d* (0,6 μ g lanatozidă B-s.r.);

e: 10 μ l soluție *e* (0,2 μ g lanatozidă C-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min. După răcire, se pulverizează uniform cu acid tricloracetic și cloramină-soluție (*R*), se ține din nou la 115 °C timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare lanatozidei C, mai pot să apară următoarele pete:

— o pată cu Rf de aproximativ 0,10; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei deslanozidei din dreptul punctului *c*;

— o pată cu Rf de aproximativ 0,13 (lanatozidă D);

— o pată cu același Rf, de aproximativ 0,45, cu al petei lanatozidei B din dreptul punctului *d*;

— o pată cu Rf de aproximativ 0,80, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității (lanatozidă A);

— cel mult încă o pată, a cărei mărime și a cărei intensitate a fluorescenței nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei lanatozidei C din dreptul punctului *e* sau cel mult încă două pete cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă pata lanatozidei C din dreptul punctului *e* nu este vizibilă, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

16-Hidroxi-glicozide exprimate în lanatozidă B. Cel mult 6,0%.

50 mg lanatozidă C se dizolvă în 9 ml amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*) și se completează cu același amestec la 10 ml, într-un balon cotate. 1,0 ml din această soluție se aduce într-un balon cotate de 25 ml și se evaporă în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer, pînă la un volum de 0,3 — 0,4 ml. Se completează la 25 ml cu un amestec de volume egale de acid clorhidric (*R*) și glicerol (*R*) și se agită (soluția-probă). După 1 h se determină absorbanta soluției la 352 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din volume egale de acid clorhidric (*R*) și glicerol (*R*). Absorbanta soluției-probă trebuie să fie cel mult egală cu absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 1,0 ml lanatozidă B (s.r.) 0,030% m/V în amestec de volume egale de cloroform (*R*) și metanol (*R*).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 7,5%.

0,5 g lanatozidă C se usucă pe pentoxid de fosfor (*R*), în vid, timp de 24 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g lanatozidă C se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg lanatozidă C se dizolvă în 45 ml alcool (*R*) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate. 2,5 ml soluție se diluează cu alcool (*R*) la 50 ml, într-un balon cotate. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*) proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rodat care se introduce în baia de apă încălzită la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluție-probă). După 30 min se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml alcool (*R*) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml lanatozidă C (s.r.) 0,005% m/V în alcool (*R*) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (*R*).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum*.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Cardiotonic.

LAVANDULAE AETHEROLEUM

Ulei volatil de levănțică

Ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din inflorescențele proaspete ale plantei *Lavandula angustifolia* Mill. (*Lavandula officinalis* Chaix), *Lavandula vera* DC. (*Lamiaceae*).

Uleiul volatil de levănțică trebuie să corespundă prevederilor de la „Aetherolea” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 34,0% esteri exprimați în acetat de linalil (C₁₂H₂₀O₂).

Descriere. Lichid incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic de levănțică, gust puțin amar și înțepător.

La aer și lumină se brunifică.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Absorbant: silicagel G (*R*).

Dezvoltant: toluen (*R*)-acetat de etil (*R*) (90 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: ulei volatil de levănțică 1% V/V în alcool (*R*);

Soluția b: linalol (s.r.) 0,2% V/V în alcool (*R*);

Soluția c: acetat de linalil (s.r.) 0,2% V/V în alcool (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, și *c*, se aplică soluțiile :

a : 10 μl soluție *a* ;

b : 5 μl soluție *b* (0,01 μl linalol-*s.r.*) ;

c : 5 μl soluție *c* (0,01 μl acetat de linalil-*s.r.*) .

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea dezvoltantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (*R*), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară următoarele pete :

— o pată de culoare cenușiu-verzuie, cu același R_f de aproximativ 0,45, cu al petei linalolului (*s.r.*) din dreptul punctului *b* ;

— o pată de culoare cenușiu-vioacee, cu același R_f, de aproximativ 0,80, cu al petei acetatului de linalil (*s.r.*) din dreptul punctului *c*.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, mai pot să apară și alte pete.

Densitate relativă : $d_{20}^{20} = 0,875 - 0,892$ (IX.C.3).

Putere rotatorie : $\alpha_D^{20} = -3^\circ$ pînă la -11° (IX.C.4).

Indice de refracție : $n_D^{20} = 1,458 - 1,464$ (IX.C.5.6).

Indice de aciditate. Cel mult 1 (IX.C.5.2).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de levănțică se agită cu 3 ml alcool diluat (*R*) ; soluția trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă (IX.C.2).

Dozare. 2 g ulei volatil de levănțică se dizolvă în 4 ml alcool (*R*), se adaugă 0,2 ml fenoltaleină-soluție (*I*) și se neutralizează cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool. Se adaugă 20,0 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 1 h. După răcire se adaugă 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 0,5 ml fenoltaleină-soluție (*I*) și se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la dispariția colorației roșii.

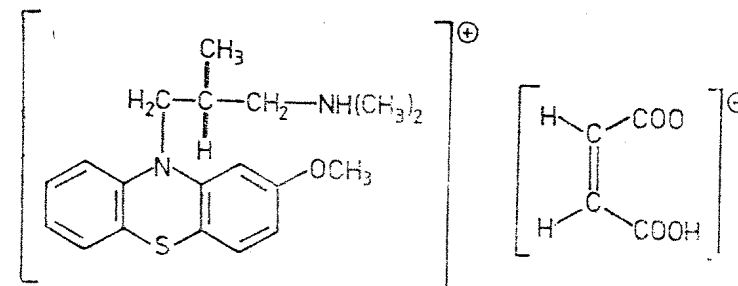
În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool corespunde la 0,09815 g

$C_{12}H_{20}O_2$.

LEVOMEPRMAZINI HYDROGENOMALEAS

Hidrogenomaleat de levomepromazină



$C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$

M_r 444,6

Sinonim : maleat de levomepromazină

Hidrogenomaleatul de levomepromazină este hidrogenomaleat de (*R*)-10-[3-(dimetilamino)-2-metilpropil]-2-metoxi-fenotiazină. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Solubil în cloroform, foarte puțin solubil în alcool și apă, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g hidrogenomaleat de levomepromazină se agită cu 25 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 1 min, se răcește și se filtrează. Soluția filtrată se completează la 25 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu hidrogenomaleat de levomepromazină (*s.r.*) 1,0% m/V în cloroform (*R*) (IX.C.24.2).

— La 5 mg hidrogenomaleat de levomepromazină se adaugă 2 ml acid sulfuric (*R*) ; apare o colorație violetă care la adăugarea de 0,2 ml acid nitric (*R*) devine roșu-brună.

— La 50 mg hidrogenomaleat de levomepromazină se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*) și 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*) ; apare o colorație violetă.

— La 0,1 g hidrogenomaleat de levomepromazină se adaugă 5 ml apă și 0,5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*). Se extrage de trei ori cu câte 10 ml eter (*R*) ; la stratul apos rămas se adaugă 2 ml apă de brom (*R*), se încălzește pe baia de apă timp de 10 min, se răcește și se adaugă 0,2 ml rezorcinol în acid clorhidric (*R*) ; după 15 min apare o colorație brun-roșiatică (acid maleic).

Punct de topire : 185 — 190 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$ până la -9° (5% m/V în dimetilformamidă R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 0,50 g hidrogenomaleat de levomepromazină se dizolvă în 10 ml cloroform (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,75 ml cobalt-E.c., 0,75 ml cupru-E.c., 1,25 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: acetonă (R)-dietilamină (R)-ciclohexan (R) (10:10:80).

Soluții de aplicat:

Soluția a: hidrogenomaleat de levomepromazină 0,20% m/V într-un amestec format din 1 volum apă și 9 volume acetonă (R);

Soluția b: hidrogenomaleat de levomepromazină 0,0010% m/V într-un amestec format din 1 volum apă și 9 volume acetonă (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (20 μg hidrogenomaleat de levomepromazină);

b: 10 μl soluție b (0,1 μg hidrogenomaleat de levomepromazină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare hidrogenomaleatului de levomepromazină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g hidrogenomaleat de levomepromazină se usucă la 105 °C timp de 2 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g hidrogenomaleat de levomepromazină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g hidrogenomaleat de levomepromazină se dizolvă în 30 ml cloroform (R), se adaugă galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație violetă.

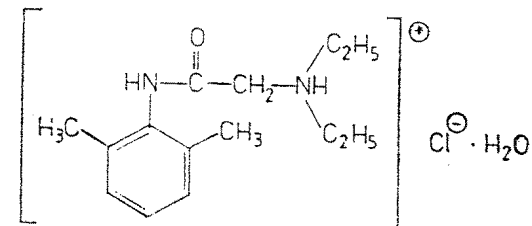
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,04446 g $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Neuroleptic.

LIDOCAINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de lidocaină



$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$

M_r 288,8

Clorhidratul de lidocaină este clorhidrat de 2-(dietilamino)-2,6-dimetilacetanilidă, cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Foarte solubil în apă, ușor solubil în alcool și cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de lidocaină se dizolvă în 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de lidocaină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.242.).

— 0,2 g clorhidrat de lidocaină se dizolvă în 10 ml apă, apoi se adaugă 10 ml acid picric 10 g/l (R). Precipitatul obținut, după spălare și uscare, se topește la aproximativ 230 °C.

— La 5 mg clorhidrat de lidocaină se adaugă 0,5 ml acid nitric (R) și se evaporă pe baia de apă până la sicitate. Reziduul se dizolvă în 5 ml acetonă (R) și se adaugă 0,2 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R); apare o colorație verde.

— La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml apă, se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se filtrează. Precipitatul obținut se spală cu apă și se dizolvă în 1 ml alcool (R). La adăugarea de 0,5 ml nitrat de cobalt (II) (R) 100 g/l se formează un precipitat verde-albăstrui.

— 5 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 74 — 79 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,0 — 5,5 (0,5% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,005%.

8 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,002 mg ion plumb) (IX.C.13).

2,6-Dimetilanilină. Cel mult 0,01%.

0,25 g clorhidrat de lidocaină se dizolvă în metanol (R) și se completează cu același solvent la 10 ml, într-un balon cotat (soluția a);

50 mg 2,6-dimetilanilină se dizolvă în metanol (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml din această soluție se diluează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotat (soluția b).

În trei eprubete se introduc: 2 ml soluție a (soluția 1), 1 ml soluție b + 1 ml metanol (R) (soluția 2), respectiv 2 ml metanol (R) (soluția-martor).

În toate trei eprubetele se adaugă câte 1 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă (R) 10 g/l în metanol (R), soluție proaspăt preparată și 2 ml acid acetic (R). Se lasă în repaus timp de 10 min.

Colorația galbenă a soluției 1 nu trebuie să fie mai intensă decât colorația soluției 2.

Apă: 5,5 — 7,0%.

0,25 g clorhidrat de lidocaină se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de lidocaină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g clorhidrat de lidocaină se dizolvă în 30 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,5 ml cristal-violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație verde-smarald.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02708 g $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Anestezic local.

LINII SEMEN

Sămînță de in

Sămînța matură a plantei *Linum usitatissimum* L. (Linaceae).

Descriere. *Caractere macroscopice.* Sămînțe oval-alungite, plate, galben-brune, lucioase, rotunde la o extremitate, acuminat la cealaltă, lungi de 4 — 6 mm, late de 2 — 3 mm și groase de 1 — 1,5 mm. Într-o mică depresiune punctiformă situată spre vârful sămînței se găsesc hilul și micropilul. În contact cu apa se acoperă cu un strat de mucilagii. Suprafața sămînței prezintă la lupă punctuații slab conturate.

Fără miros, gust mucilaginos și uleios (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă epiderma cu celule plate, acoperite la exterior cu o cuticulă și pline de mucilag stratificat; un țesut parenchimatous format din două straturi de celule cu membrana subțire, după care urmează un rînd de celule scleroase, galbene, alungite radial, cu pereții puternic îngroșați, prezentînd pori și canalicule. Spre interior urmează un strat îngust — stratul nutritiv — format din celule incolore, alungite transversal și turtite, la care nu se disting decît membranele celulare sub forma unor linii. Ultimul strat al tegumentului seminal este format dintr-un singur rînd de celule tetragonale sau poligonale pline cu un pigment roșu-brun de flobafene, care în contact cu o picătură de clorură de fer (III) 30 g/l (R) se înnegrește. Sub tegumentul seminal se găsește albumenul îngust, format din 5 — 6 straturi de celule.

Celulele albumenului care sînt mai mari și cu pereții mai groși și celulele embrionului conțin aleuronă și picături de ulei gras; nu conțin ranule de amidon.

Pulberea, de culoare galben-brună, prezintă fragmente galbene și roșu-brune, celule tetragonale caracteristice ale stratului cu pigmenți, elemente lungi și galbene de sclerenchim cu canalicule și celule din albumen și din embrion care conțin ulei gras (IX.D.2; IX.D.3).

Amidon, făină. 1,0 g pulbere de sămînță de in se triturează cu 50 ml apă, se încălzește la fierbere și după răcire se filtrează. La filtrat se adaugă 0,1 ml iod 0,05 mol/l; nu trebuie să apară o colorație albastră.

Părți din aceeași plantă. Resturi de capsule, sămînțe seci, fragmente de sămînțe, cel mult 2,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Factor de imbibare. Cel puțin 4.

Se procedează conform prevederilor de la „Factorul de imbibare al produselor vegetale” (IX.D.5), luînd în lucru sămînța de in întregă.

Pierdere prin uscare. Cel mult 12,0%.

5 g sămînță de in se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 5,0%.

1 g sămînță de in se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 1,0% (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Observații. Pulberea de sămînță de in se prepară la nevoie.

Nu se folosesc semințele sau pulberea de sămînță de in cu miros și gust rînced.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Purgativ; emolient.

LIQUIRITIAE RADIX

Rădăcină de lemn dulce

Sinonim: *Glycyrrhizae radix, rădăcină de licviritie*

Rădăcina, rizomul și stolonii, curățați sau nu de suber, ai plantelor *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glabra* și/sau *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* (W. et K.) Regel et Herder (Fabaceae), uscați după recoltare. Conțin cel puțin 5,0% acid glicirizic (C₄₀H₆₂O₁₆), cel puțin 25,0% substanțe solubile la produsul nedecortecat și cel puțin 20,0% substanțe solubile la produsul decortecat.

Descriere. *Caractere macroscopice.*

Produs nedecortecat. Rădăcinile se prezintă sub formă de fragmente cilindrice sau fuziforme, întregi sau tăiate longitudinal, lungi de 10 — 30 cm și groase de 0,5 — 3 cm. Suprafața externă, de culoare brun-cenușie, prezintă șanțuri adânci, longitudinale. Fractura, de culoare galbenă, fibroasă și pulverulentă, prezintă o structură radiară.

Rizomii și stolonii, cu același aspect exterior și aceeași culoare în interior ca și rădăcinile, se deosebesc de acestea prin prezența în zona centrală a unui parenchim medular.

Miros slab caracteristic, gust dulceag, înțepător și amarui (IX.D.1).

Produs decortecat. Se prezintă sub formă de fragmente de culoare galbenă, cu suprafața externă netedă.

Miros slab caracteristic, gust dulceag caracteristic (IX.D.1).

Caractere microscopice

Produs nedecortecat. Secțiunea transversală a rădăcinii se caracterizează prin prezența suberului la exterior, format din câteva straturi de celule cu pereții fini și prin numeroase fascicule libero-lemnoase conice,

unite prin bazele lor în regiunea meristematică, despărțite de razele medulare care se largesc spre parenchimul cortical. În liber sînt dispuse, concentric și stratificat, pachete de fibre însoțite de cristale prismatice de oxalat de calciu. Liberul primar este format din celule obliterate care străbat sinuos parenchimul liberian. În parenchimul lemnos sclerificat, alături de vase mari de lemn cu numeroase punctuații areolate, se găsesc fibre lemnoase, însoțite de cristale prismatice de oxalat de calciu.

La rizomi și stoloni centrul secțiunii este ocupat de parenchimul medular. Parenchimul cortical, razele medulare și parenchimul medular conțin granule de amidon de 1 — 7, rareori pînă la 30 μm, simple, rotunde, fuziforme, ovoide sau în formă de bastonașe (IX.D.2; IX.D.3).

Produs decortecat. Se deosebește de produsul nedecortecat prin absența suberului.

Pulberea se obține numai din produsul decortecat. Este de culoare galben-deschis și prezintă fragmente din parenchimul cortical cu celule bogate în amidon, grupuri de fibre liberiene sau lemnoase însoțite de celule cu cristale de oxalat de calciu, fragmente de vase de lemn, largi, scurte, cu numeroase punctuații areolate, cîteodată și cu îngroșări rombice dispuse în rînduri oblice și fragmente de vase de lemn cu îngroșări reticulate sau în formă de crăpături. Elementele de suber lipsesc (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceleași plante

Produs nedecortecat. Rădăcini brunificate în interior, cel mult 4,0% (IX.D.4).

Produs decortecat. Rădăcini brunificate la exterior, dar cu fractura galbenă, cel mult 15,0%; rădăcini brunificate în interior, cel mult 4,0%; fragmente de rădăcini cu resturi de suber, cel mult 10,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante

Produs nedecortecat. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produs decortecat. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produce minerale

Produs nedecortecat. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produs decortecat. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 14,0%.

5 g rădăcină de lemn dulce se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. *Produs nedecortecat.* Cel mult 8,0%.

1 g rădăcină de lemn dulce se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Produs decortecat. Cel mult 6,0%.

1 g rădăcină de lemn dulce se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l

Produs nedecortecat. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

Produs decortecat. Cel mult 2,5% (IX.C.17).

Dozare. *Acid glicirizic.* La 2 g pulbere de rădăcină de lemn dulce (V) se adaugă 20 ml amestec format din 3,25 ml acid nitric 250 g/l (R) și 96,75 ml acetonă (R), într-un balon cu dop rodat; se agită energic timp de 1 h și se filtrează într-un cilindru de 100 ml. Balonul se spală cu 10 ml acetonă (R), care se filtrează prin același filtru. Filtrul cu pulbere se aduce în balon, se adaugă 20 ml acetonă (R) și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 5 min. Soluția extractivă decantată se filtrează în același cilindru. Se repetă extracția cu acetonă (R) de încă două ori, filtrind de fiecare dată prin același filtru în cilindru de 100 ml. Balonul și filtrul se spală cu acetonă (R) pînă cînd volumul filtratului din cilindru este completat la 100 ml. Filtratul se aduce într-un pahar de laborator de 200 ml. Cilindrul se spală cu 40 ml alcool (R) care se aduc în același pahar; se adaugă picătură cu picătură și agitînd energic, amoniac concentrat (R) pînă la pH 8,3 — 8,6 cînd se formează un precipitat abundent, floconos, de culoare galbenă. Conținutul paharului se filtrează sub presiune redusă. Paharul și filtrul cu precipitat se spală de patru ori cu cîte 50 ml acetonă (R), care se filtrează în aceleași condiții. Filtrul cu precipitat se aduce în paharul de laborator în care s-a făcut precipitarea și se dizolvă precipitatul în 50 ml apă. Soluția obținută se aduce cantitativ într-un balon cotate prin spălarea paharului și a filtrului cu mici porțiuni de apă și se completează cu același solvent la 250 ml (soluția A).

30,0 ml soluție A se aduc într-un balon cotate și se completează cu apă la 500 ml (soluția B). Se determină absorbanta soluției la 258 nm folosind ca lichid de compensare apa.

Conținutul în acid glicirizic se calculează conform formulei:

$$\text{Acid glicirizic \%} = \frac{A \cdot 250 \cdot 500}{a \cdot b \cdot 133,8}$$

în care:

A = absorbanta soluției B;

a = masa probei luată în lucru (în grame);

b = volumul soluției A folosit la prepararea soluției B (în mililitri);

133,8 = absorbanta specifică a acidului glicirizic.

Substanțe solubile. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale” (IX.D.8), luînd în lucru pulbere de rădăcină de lemn dulce (II) și apă ca solvent.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Expectorant; edulcorant.

LITHII CARBONAS

Carbonat de litiu



M_r 73,89

Carbonatul de litiu conține cel puțin 98,5% și cel mult 100,5% Li₂CO₃ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă, ușoară, fără miros, cu gust leșietic (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în apă, foarte greu solubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g carbonat de litiu se dizolvă în 2 ml acid nitric (R) și se completează cu apă la 50 ml.

Identificare

— 0,5 g carbonat de litiu se dizolvă în 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 1 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat alb, cristalin.

— Carbonatul de litiu umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescentă și colorează flacăra în roșu-carmin.

Arsen. 1,0 g carbonat de litiu se dizolvă în 6 ml acid clorhidric 250 g/l (R); soluția nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 1,0 g carbonat de litiu se adaugă un amestec format din 3 ml apă și 12 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 2 min. După răcire se adaugă 5 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); amestecul trebuie să rămână limpede timp de 10 min.

Calciu. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,015%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Săruri alcaline și alcalino-pămîntoase. 0,2 g carbonat de litiu se dizolvă în 1 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și se evaporă pe baia de apă; reziduul obținut trebuie să se dizolve complet în 3 ml alcool (R).

Sulfazi. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.
1 g carbonat de litiu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

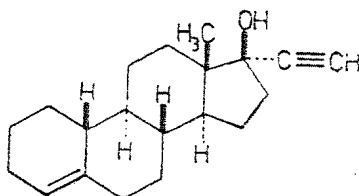
Dozare. 0,5 g carbonat de litiu se dizolvă în 25 ml acid clorhidric 1 mol/l și se încălzește la fierbere; se răcește, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație galbenă.
1 ml acid clorhidric 1 mol/l corespunde la 0,03695 g Li_2CO_3 .

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidepresiv.

LYNESTRENOLUM

Linestrenol



$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$

M_r 284,4

Linestrenolul este 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-estrenă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 102,0% $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform, solubil în acetona, alcool absolut și eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu linestrenol (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 1 mg linestrenol se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație portocalie. Se adaugă 4 ml apă și apoi 6 ml acid sulfuric (R); soluția prezintă o fluorescență galben-verzuie în lumina ultravioletă.

Punct de topire: 160 – 164 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ pînă la -12° (5% m/V în dioxan R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Absorbția luminii. Spectrul în ultraviolet al soluției 1,0% m/V în metanol (R) nu trebuie să prezinte maxim de absorbție în domeniul 230 – 350 nm (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: n-heptan (R)-acetona (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: linestrenol 2,0% m/V în cloroform (R);

Soluția b: linestrenol 0,02% m/V în cloroform (R);

Soluția c: linestrenol 0,010% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (200 μg linestrenol);

b: 10 μl soluție b (2 μg linestrenol);

c: 10 μl soluție c (1 μg linestrenol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu acid fosfomolibdenic (R) 50 g/l în alcool (R), se ține în etuvă, la 120 °C, timp de 15 min și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare linestrenolului, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului c, cu excepția unei singure pete care nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g linestrenol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g linestrenol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g linestrenol se dizolvă în 40 ml tetrahidrofuran (R), se adaugă 10 ml nitrat de argint (R) 100 g/l și se titrează potențiomtric cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, folosind electrozi de sticlă și de calomel saturat (IX.C.23).

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02844 g $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Progestativ.

MACROGOLA

Macrogoli

Sinonime: polietilenglicoli, carbowax

Macrogolii sînt polimeri de condensare ai oxidului de etilen cu apa, cu formula generală: $\text{HO}-\text{CH}_2(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$, în care „n” este numărul mediu al grupărilor de oxietilen.

Descriere. Macrogolii 200 și 400 sînt lichide viscoase, aproape incolore, limpezi, cu miros slab caracteristic, cu gust mai întii dulce, apoi amar și ușor arzător (IX.B); higroscopice.

Macrogolii 1 500 și 4 000 sînt mase solide sau foițe cu aspect ceros, de culoare albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust slab dulceag (IX.B); higroscopice.

Solubilitate. Foarte ușor solubili în acetonă, alcool, apă și cloroform, practic insolubili în eter, parafină lichidă și uleiuri grase (IX.C.1).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R)-apă (3:25:12).

Soluție de aplicat: 0,250 g macrogol se dizolvă în 100 ml cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 20 μl din soluția de mai sus pentru macrogol 200 și 400 sau 10 μl din soluția de mai sus pentru macrogol 1 500 și 4 000.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu-clorură de bariu pentru cromatografie (R).

Pe cromatogramă trebuie să apară o pată de culoare galben-portocalie care în funcție de masa moleculară medie a produsului respectiv prezintă următoarele valori ale Rf-urilor:

macrogol 200 — Rf = 0,73; macrogol 400 — Rf = 0,72; macrogol 1 500 — Rf = 0,41; macrogol 4 000 — Rf = 0,10.

— 1,0 g macrogol se încălzește cu 0,75 ml acid sulfuric (R). Vaporii degajați sînt conduși, printr-un tub de sticlă îndoit de două ori în unghi drept, într-o eprubetă care conține 2 ml clorură de mercur (II) 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Densitate relativă (IX.C.3).

macrogol 200: $d_{20}^{20} = 1,100 - 1,140$;

macrogol 400: $d_{20}^{20} = 1,110 - 1,140$;

macrogol 1 500 soluție 50% m/V: $d_{20}^{20} = 1,060 - 1,100$;

macrogol 4 000 soluție 50% m/V: $d_{20}^{20} = 1,060 - 1,110$.

Indice de refracție (IX.C.5.6).

macrogol 200: $n_D^{20} = 1,459 - 1,461$;

macrogol 400: $n_D^{20} = 1,464 - 1,466$.

Punct de solidificare (IX.C.9).

macrogol 1 500: 40 — 53 °C;

macrogol 4 000: 53 — 56 °C.

Viscozitate dinamică (IX.C.12).

macrogol 200: $\eta_{20} = 58 - 85$ (mPa.s);

macrogol 400: $\eta_{20} = 105 - 152$ (mPa.s);

macrogol 1 500: $\eta_{20} = 34 - 50$ (mPa.s) soluție 50% m/V;

macrogol 4 000: $\eta_{20} = 113 - 262$ (mPa.s) soluție 50% m/V.

Indice de hidroxil (IX.C.5.4).

Masa probei luată în lucru, reactivul de acetilare și timpul de încălzire sînt prevăzute în tabel.

Masa probei (în grame)	Reactiv de acetilare (în mililitri)	Timp de încălzire (în ore)	Indice de hidroxil	Masa moleculară medie (M)
0,5	10 R ₁	1	535—590	190—210
1,0	10 R ₁	1	267—295	380—420
0,4	10 R ₂	2	70—80	1 400—1 600
1,0	10 R ₂	2	25—32	3 500—4 500

Indicele de hidroxil se calculează conform formulei:

$$I_H = \frac{28,05(V_m - V_p)}{m}$$

în care:

V_m = volumul de hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool folosit la titrarea probei-martor (în mililitri);

V_p = volumul de hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

m = masa probei luate în lucru (în grame);

28,05 = numărul de miligrame de hidroxid de potasiu corespunzător la 1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool.

Masa moleculară medie se calculează conform formulei:

$$\bar{M} = \frac{56 \cdot 110 \cdot 2}{I_H}$$

Aspectul soluției. 10 ml soluție 25% m/V trebuie să fie limpede și încoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,20 ml cupru-E.c., 0,50 ml cobalt-E.c., 1,20 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. 1 g macrogol se diluează cu 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se adaugă 0,1 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben sau în verde. La adăugarea de cel mult 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l (R) soluția trebuie să se coloreze în albastru.

Oxid de etilen. Cel mult 0,002%.

Se determină numai pentru macrogolii 200 și 400.

Într-un balon de 1 000 ml, prevăzut cu un dop prin care trece un tub abductor de aer (ce atinge aproape fundul balonului) și un termometru, legat în serie cu trei flacoane de absorbție, un vas spălător și o trompă de vid, se introduc 200 g macrogol. În cele trei flacoane de absorbție se introduc câte 50 ml acid sulfuric 0,01 mol/l care conțin 45% m/V clorură de magneziu (R). Balonul se încălzește la 60 °C și se lasă să treacă prin lichid un curent de aer timp de 2 h. Se reunește conținutul celor trei flacoane de absorbție, se adaugă verde de bromcrezol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l până la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Diferența dintre volumul (în mililitri) de hidroxid de sodiu 0,02 mol/l folosit la titrarea probei-martor și o treime din volumul (în mililitri) de hidroxid de sodiu 0,02 mol/l folosit la titrarea probei luate în lucru trebuie să fie de cel mult 1,5 ml.

Etilenglicol. Cel mult 0,5%.

Se determină numai pentru macrogol 200 și 400.

25 g macrogol se diluează cu 25 ml apă, se adaugă 15 ml iodat de potasiu 0,05 mol/l și se lasă în repaus timp de 1 h; se adaugă 0,5 g hidrogenocarbonat de potasiu (R), 35 ml arsenit de sodiu 0,05 mol/l și 1 g iodură de potasiu (R). Se lasă în repaus timp de 20 min, se adaugă amidon-soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,003102 g $C_2H_6O_2$.

Cloruri. Cel mult 0,04%.

0,10 g macrogol se dizolvă în 10 ml apă și se compară cu 4 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,04 mg ion clorură) (IX.C.13).

Substanțe reducătoare. 10 g macrogol se diluează cu apă la 100 ml. La 10 ml soluție se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,5 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l. Colorația soluției trebuie să persiste cel puțin 10 min.

Apă. Cel mult 2,0%.

2 g macrogol se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziiduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

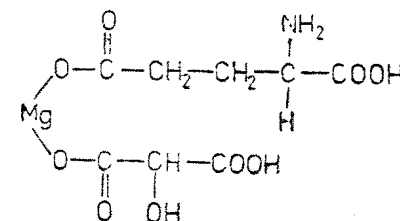
1 g macrogol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Macrogolii nu se păstrează în recipiente din polietilenă sau din bachelită.

MAGNESII GLUTAMOLACTAS

Glutamolat de magneziu



M_r 295,5

Glutamolatul de magneziu este sarea mixtă de magneziu a acidului (+)-(S)-1-aminopropan-1, 3-dicarboxilic și a acidului 2-hidroxiopropionic, cu două molecule de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_8H_{13}NO_7Mg$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină sau amorfă, albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 10,0 g glutamolactat de magneziu se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml ninhidrină-soluție (R) și se încălzește la fierbere; apare o colorație albastru-violetă.

— La 3 ml soluție A se adaugă 2 ml acid sulfuric (R), 0,5 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se formează acetaldehidă, cu un miros caracteristic.

— La 1 ml soluție A se adaugă 5 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 2 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) și amoniac 100 g/l (R) până la reacție alcalină; se formează un precipitat alb, cristalin.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 5,0 — 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Arsen. 2,0 g glutamolactat de magneziu se dizolvă în apă, se adaugă 1 ml apă de brom (R) și se încălzește la fierbere până la decolorare. Soluția obținută nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 4 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,04 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,03%.

0,10 g glutamolactat de magneziu se calcinează într-un creuzet de porțelan. Reziduul de la calcinare se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe reducătoare. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se formeze un precipitat roșu.

Pierdere prin uscare. Cel mult 12,0%.

0,5 g glutamolactat de magneziu se usucă la 105 °C timp de 3 h, apoi la 120 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g glutamolactat de magneziu se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titreză cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01297 g $C_6H_{13}NO_4 \cdot Mg$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Tratamentul hipomagnezemiei.

MAGNESII OXYDUM

Oxid de magneziu

MgO

M_r 40,30

Oxidul de magneziu conține cel puțin 98,0% și cel mult 100,5% MgO raportat la substanța calcinată.

Descriere. Pulbere ușoară, amorfă, albă, fără miros, cu gust slab leșietic (IX.B).

La aer se carbonatează.

Solubilitate. Practic insolubil în alcool și apă (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi diluați.

Soluția A. 0,5 g oxid de magneziu se dizolvă prin încălzire la aproxi-

mativ 50 °C în 20 ml acid acetic 300 g/l (R) și după răcire se completează cu apă la 50 ml.

Identificare. 0,1 g oxid de magneziu se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se adaugă 2 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 1 ml hidrogenofosfat de sodiu-soluție (R) și amoniac 100 g/l (R) pînă la reacție alcalină; se formează un precipitat alb, cristalin.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,05 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Arsen. 0,50 g oxid de magneziu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Caleiu. Cel mult 0,5%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,5 mg ion calciu) (IX.C.13).

Carbonați. La 0,80 g oxid de magneziu se adaugă 50 ml apă și se încălzește la fierbere. După răcire se filtrează. La reziduul de pe filtru se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); nu trebuie să se producă decît o slabă efervescență.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,06%.

0,10 g oxid de magneziu se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 6 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,06 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0025%.

1,0 g oxid de magneziu se dizolvă în 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul obținut se dizolvă în 20 ml apă și se evaporă la sicitate. Reziduul se dizolvă din nou în 25 ml apă și se filtrează. 10 ml soluție filtrată se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Alcalii și săruri solubile. La 2,0 g oxid de magneziu se adaugă 100 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 5 min. Se filtrează imediat și după răcire, soluția filtrată se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. La 50,0 ml soluție se adaugă roșu de metil-soluție (I) și se titreză cu acid sulfuric 0,05 mol/l. Trebuie să se folosească cel mult 2,0 ml acid sulfuric 0,05 mol/l. 25,0 ml din aceeași soluție se evaporă la sicitate, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită și se usucă la 105 °C timp de 1 h. Reziduul obținut trebuie să fie de cel mult 10 mg.

Substanțe insolubile în acid acetic. Cel mult 0,1%.

5,0 g oxid de magneziu se dizolvă în 100 ml acid acetic 300 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 2 min. Se răcește, se completează cu acid acetic 300 g/l (R) la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează printr-o hirtie de filtru cu porii fini. Reziduul și filtrul se spală de 3 — 4 ori cu câte 5 ml acid acetic 300 g/l (R). Filtrul cu reziduu se introduce într-un creuzet de porțelan, în prealabil cîntărit, se usucă în etuvă la 105 ° C și se calcinează la 600 ° C pînă la masă constantă.

Substanțe organice. Prin încălzire progresivă substanța nu trebuie să se coloreze.

Pierdere prin calcinare. Cel mult 5,0%.

1 g oxid de magneziu se calcinează la 600 ° C pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g oxid de magneziu se dizolvă într-un volum minim de acid clorhidric 250 g/l (R), într-un balon cotat și se completează cu apă la 100 ml. La 25 ml din această soluție se adaugă 75 ml apă, 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,002015 g MgO.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiacid; laxativ.

MAGNESII PEROXYDUM

Peroxid de magneziu

Peroxidul de magneziu este un amestec de oxid de magneziu (MgO M, 40,30) și de peroxid de magneziu (MgO₂ M, 56,30). Conține cel puțin 24,0% și cel mult 28,0% MgO₂.

Descriere. Pulbere ușoară, amorfă, albă, fără miros și aproape fără gust (IX.B).

La aer se carbonatează.

Solubilitate. Practic insolubil în apă și alcool (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi diluați cu formare de peroxid de hidrogen.

Soluția A. 3,0 g peroxid de magneziu se dizolvă în 20 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și se evaporă pe baia de apă la sicitate; reziduul obținut se dizolvă în 12 ml apă și se completează cu același solvent la 15 ml (dacă soluția nu este limpede se filtrează).

Identificare

— 50 mg peroxid de magneziu se dizolvă în 0,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 4 ml apă, se adaugă 0,1 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R), 3 ml eter (R) și se agită; stratul eteric se colorează în albastru.

— 50 mg peroxid de magneziu se dizolvă în 0,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R), se adaugă 2 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 1 ml hidrogenofosfat de sodiu-soluție (R) și amoniac 100 g/l (R) pînă la reacție alcalină; se formează un precipitat alb, cristalin.

Alcalinitate. 0,40 g peroxid de magneziu se încălzesc la fierbere cu 20 ml apă și se filtrează fierbinte. După răcire, la 10 ml filtrat se adaugă 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția se colorează în roz. Se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l; soluția trebuie să devină incoloră.

Arsen. 5 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hiposofit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu. Cel mult 0,05%.

0,20 g peroxid de magneziu se dizolvă în 3 ml acid acetic 300 g/l (R) și 7 ml apă, se filtrează, se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,1%.

0,10 g peroxid de magneziu se dizolvă în 1 ml acid nitric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 50 ml. 10 ml soluție se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,02%.

1,5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml. 5 ml din această soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

2,5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfaji. Cel mult 0,5%.

1 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml. 1 ml din această soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Dozare. 0,2 g peroxid de magneziu se dizolvă într-un amestec format din 20 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 20 ml apă și se titrează cu permanganat de potasiu 0,02 mol/l pînă la colorație roz-persistent.

1 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l corespunde la 0,002815 g MgO₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiacid.

MAGNESII STEARAS**Stearat de magneziu**

Stearatul de magneziu $(C_{16}H_{35}O_2)_2Mg$ cu M_r 591,3 conține proporții variabile de palmitat de magneziu $(C_{16}H_{31}O_2)_2Mg$ cu M_r 535,1 și de oleat de magneziu $(C_{18}H_{33}O_2)_2Mg$ cu M_r 587,2. Conține cel puțin 3,9% și cel mult 4,8% Mg raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină ușoară, onctuoasă, albă, fără miros sau cu miros slab caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Solubil în benzen, practic insolubil în alcool, apă și eter (IX.C.1).

Soluția A. La 5,0 g stearat de magneziu se adaugă 40 ml acid acetic 300 g/l (R) și se încălzește pînă la separarea unui strat limpede de acizi grași. După răcire, soluția apoasă se filtrează, iar reziduu se spală de două ori cu cite 5 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C. Soluția filtrată se completează cu apă la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Reziduu obținut la prepararea soluției A are un punct de solidificare de cel puțin 53 °C.

— La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 2 ml hidrogenofosfat de disodiu (R) 50 g/l și amoniac concentrat (R) pînă la reacție alcalină; se formează un precipitat alb, cristalin.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 1,0 g stearat de magneziu se adaugă 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se încălzește la fierbere timp de 1 min. Se răcește și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La 10 ml soluție filtrată se adaugă 0,05 ml albastru de bromtimol-soluție (I); trebuie să se folosească cel mult 0,05 ml acid clorhidric 0,1 mol/l sau cel mult 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pentru schimbarea colorației soluției.

Arsen. 1,0 g stearat de magneziu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,025%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer, cupru, zinc. La 3 ml soluție A se adaugă 10 ml apă și 0,25 ml hexacianoferat (II) de potasiu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămînă limpede timp de 5 min.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

1 ml soluție A se diluează cu apă la 20 ml. 10 ml soluție se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,001 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,5%.

1 ml soluție A se completează cu apă la 100 ml. 10 ml din această soluție se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Indice de aciditate: 195 — 210 (IX.C.5.1).

0,2 g reziduu obținut la prepararea soluției A se dizolvă în 25 ml amestec format din volume egale de alcool (R) și eter (R).

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g stearat de magneziu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. La 0,7 g stearat de magneziu se adaugă 50 ml amestec format din volume egale de 1-butanol (R) și alcool absolut (R) și se încălzește la aproximativ 50 °C; se răcește, se adaugă 5 ml amoniac concentrat (R), 3 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), 50,0 ml edetat disodic 0,05 mol/l, eriocrom T (I) și se titrează cu sulfat de zinc 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,001216 g Mg.

Conservare. În recipiente bine închise.

MAGNESII SUBCARBONAS**Carbonat bazic de magneziu**

Carbonatul bazic de magneziu conține cel puțin 40,0% și cel mult 44,0% MgO.

Descriere. Pulbere albă, fără miros, fără gust (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în alcool și apă (IX.C.1).

Solubil în acizi diluați, cu efervescentă.

Soluția A. 2,0 g carbonat bazic de magneziu se dizolvă la fierbere în 20 ml acid acetic 300 g/l (R) și se completează cu apă la 40 ml.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră (IX.C.2).

Identificare. La 0,1 g carbonat bazic de magneziu se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 2 ml apă; se produce efervescentă. Se adaugă 2 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 1 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) și amoniac 100 g/l (R) pînă la reacție alcalină; se formează un precipitat alb, cristalin.

Arsen. 1,0 g carbonat bazic de magneziu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu. Cel mult 0,06%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,3 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,015%.

0,20 g carbonat bazic de magneziu se dizolvă în 2,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

2,0 g carbonat bazic de magneziu se dizolvă în 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 20 ml apă și se evaporă din nou la sicitate. Reziduul obținut se dizolvă în 20 ml apă și se filtrează. 10 ml soluție filtrată se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,04%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Săruri solubile. Cel mult 0,5%.

2 g carbonat bazic de magneziu se încălzesc la fierbere cu 50 ml apă timp de 5 min; după răcire se filtrează și se completează cu apă la 50 ml, într-un balon cotat; 25,0 ml soluție se evaporă la sicitate pe baia de apă și reziduul se usucă la 105 °C până la masă constantă.

Substanțe insolubile în acid acetic. Cel mult 0,05%.

5 g carbonat bazic de magneziu se dizolvă în 100 ml acid acetic 300 g/l (R) și după terminarea efervescenței se încălzește la fierbere timp de 2 min. Se răcește, se completează la 100 ml cu acid acetic 300 g/l (R) și se filtrează printr-o hîrtie de filtru cu porii fini. Reziduul se spală de patru ori cu cîte 5 ml acid acetic 300 g/l (R) și se usucă. Filtrul cu reziduu se introduce într-un creuzet de porțelan în prealabil cîntărit și se calcinează la 600 °C până la masă constantă.

Dozare. 0,1 g carbonat bazic de magneziu se dizolvă într-un volum minim de acid clorhidric 250 g/l (R), se diluează cu apă la 100 ml, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,002016 g MgO.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmaceutică și întrebuințări. Antiacid; laxativ.

MAGNESH SULFAS

Sulfat de magneziu

MgSO₄ · 7H₂O

M_r 246,5

Conține cel puțin 99,0% și cel mult 102,0% MgSO₄ · 7H₂O.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau cristale incolore, fără miros, cu gust răcoritor, sărat și amar (IX.B); eflorescente.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă fierbinte, ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 10,0 g sulfat de magneziu se dizolvă în 30 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— 1 ml soluție A se diluează cu 2 ml apă, se adaugă 2 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 1 ml hidrogenofosfat de sodiu-soluție (R) și amoniac 100 g/l (R) până la reacție alcalină; se formează un precipitat alb, cristalin.

— 1 ml soluție A se diluează cu 2 ml apă și se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. 1,0 g sulfat de magneziu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

2,5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,003%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Săruri alcaline. Cel mult 0,2%.

1 g sulfat de magneziu se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 75 ml hidroxid de bariu-soluție (R) și se filtrează. La filtrat se adaugă acid sulfuric 200 g/l (R) până la reacție neutră la fenoltaleină-soluție (I), se filtrează într-o capsulă de porțelan în prealabil cîntărită, se evaporă la sicitate pe baia de apă și reziduul se calcinează până la masă constantă.

Pierdere prin calcinare. 48,0 — 52,0%.

1 g sulfat de magneziu se usucă, cu precauție, la 110 — 120 °C timp de 1 h, apoi se calcinează la aproximativ 400 °C până la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g sulfat de magneziu se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

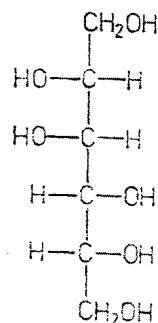
1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01232 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Laxativ; purgativ; anticonvulsivant; folosit în tratamentul hipomagnezemiei.

MANNITOLUM

Manitol



$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$

M_r 182,2

Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust dulce (IX.B).

Aspectul soluției. Soluția 10% m/V trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. completată cu apă la 10 ml (IX.C.2).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții alcaline.

Soluția A. 10,0 g manitol se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate.

Identificare

— La 1 ml soluție saturată de manitol se adaugă 1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R), 0,5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se agită energic; se obține o soluție limpede care nu își modifică aspectul la adăugarea de hidroxid de sodiu 100 g/l (R).

— 0,5 g manitol se încălzesc pe baia de apă cu 5 ml anhidridă acetică (R) și 5 ml piridină (R) până la dizolvare completă. Amestecul se aduce peste 100 ml apă, se răcește pe gheață timp de 2 h și se filtrează; precipitatul uscat la 60 °C, in vid, se topește la 119 — 124 °C.

— La 3 ml soluție A se adaugă 3 ml pirocatehol (R) 100 g/l, se agită, se adaugă 6 ml acid sulfuric (R), se agită din nou și se încălzește pe baia de apă timp de 30 min; apare o colorație roz-intens.

Punct de topire: 165 — 169 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ până la $+24^\circ$.

La 10 g manitol se adaugă 12,8 g tetraborat de sodiu (R) și 70 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, într-un balon cotate de 100 ml; se lasă în repaus timp de 1 h, agitând din când în când, și se completează cu apă la 100 ml (IX.C.4).

Aciditate. La 50 ml soluție A se adaugă 0,2 ml fenolftaleină-soluție (I). La adăugarea de cel mult 0,3 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Arsen. Cel mult 0,0001%.

5,0 g manitol se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei pentru arsen — Procedul II” (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,007%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Zaharuri reducătoare. 5 g manitol se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, în 25 ml apă. Soluția se răcește, se adaugă 20 ml citrat de sodiu și sulfat de cupru (II)-soluție (R), se încălzește astfel încât soluția să fiarbă în 4 min și se continuă fierberea încă 3 min. Se răcește rapid și se adaugă 100 ml acid acetic (R) 30 g/l și 20 ml iod 0,05 mol/l. Se adaugă, sub agitare, 25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și după dizolvarea precipitatului se titrează excesul de iod 0,05 mol/l cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație albastră. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până când culoarea albastră devine verde. Trebuie să se folosească cel puțin 12,8 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g manitol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g manitol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține manitol 100 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Dozare. 0,5 g manitol se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. La 10 ml din această soluție se adaugă 20 ml metaperiodat de sodiu 0,1 mol/l, 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min. Se răcește și se adaugă 3 g hidrogenocarbonat de sodiu (R), 50 ml arsenit de sodiu 0,05 mol/l și 1 g iodură de potasiu (R). Se lasă în repaus timp de 15 min, se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Diferența dintre numărul de mililitri de iod 0,05 mol/l folosiți la cele două titrări reprezintă volumul de iod 0,05 mol/l consumat de manitol.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,001822 g $C_6H_{14}O_6$.

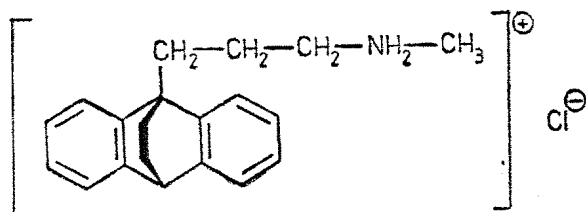
Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Impuritățile pirogene se determină numai în cazul manitolului care se administrează pe cale parenterală.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Diuretic.

MAPROTILINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de maprotilină



$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$

M_r 313,9

Clorhidratul de maprotilină este clorhidrat de 1-(3-metil-aminopropil) dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină fină, albă sau aproape albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform și metanol, greu solubil în apă, practic insolubil în izooctan (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de maprotilină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în metanol (R) prezintă două maxime: la 266 nm și la 272 nm (IX.C.24.1).

— 25 mg clorhidrat de maprotilină se dizolvă în 5 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: alcool izobutilic (R)-acetat de etil (R)-amoniac concentrat (R) 34 g/l (60:30:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de maprotilină 2,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: clorhidrat de maprotilină 0,020% m/V în metanol (R).

Placa cromatografică se introduce într-un vas cromatografic cu cloroform (R), se lasă pînă cînd acesta a migrat pe toată lungimea plăcii, se scoate și se usucă la 100 °C timp de 30 min.

După răcire, pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (100 μg clorhidrat de maprotilină);

b: 5 μl soluție b (1 μg clorhidrat de maprotilină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant în care, cu 1 h înainte, s-a introdus un flacon cu 25 ml amoniac concentrat (R) și se lasă pînă cînd developantul a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start. Se scoate placa și se usucă la aer. După evaporarea developantului placa cromatografică se ține în vapori de acid clorhidric (R) timp de 30 min, apoi în lumina ultravioletă la 366 nm timp de 5 min, după care se examinează.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de maprotilină, mai apar și alte pete, mărirea și intensitatea fluorescenței acestora nu trebuie să depășească mărirea și intensitatea fluorescenței petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de maprotilină se usucă la 80 °C, în vid, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de maprotilină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de maprotilină se dizolvă în 30 ml amestec format din două volume de acetonitril (R) și un volum de acetat de mercur (II) (R) 60 g/l în acid acetic anhidru (R). Se adaugă 0,1 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03139 g $C_{20}H_{22}N \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Aceiune farmacologică și întrebuințări. Antidepresiv.

MAYDIS STIGMA

Mătase de porumb

Stigmatetele plantei *Zea mays* L. (*Poaceae*), uscate după recoltare.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Stigmatete sub formă de filamente mătăsoase, friabile, subțiri, puțin îndoite, plate, galben-aurii sau brun-roșiatice, lungi de 0,5 – 20 cm și late de 0,1 – 0,15 mm, bifurcate și arcuate pe ultimii 0,4 – 3 mm.

Miros slab, caracteristic, gust dulceag, mucilaginos (IX.D.1).

Caractere microscopice. Epiderma prezintă celule alungite, cu pereții dreپți și rari peri tectori, de două tipuri: peri compuși, sudați pe lățime, pluricelulari, lungi de 0,2 – 0,8 mm, cu un conținut brun, cu capătul conic sau rotunjit și peri simpli, pluricelulari, îndoși, cu celule cu pereții foarte subțiri. Se mai observă rari peri glandulari cu picior monocelular și glanda mono- sau pluricelulară. În parenchim se observă două fascicule de vase conducătoare paralele, formate din numeroase vase spiralate. În centrul stigmatului, pe toată lungimea sa, se află un țesut lax. Oxalatul de calciu lipsește (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceeași plantă. Stigmatete brun-negricioase, resturi de bractee, cariopse, cel mult 5,0%; fragmente care trec prin sita VI, cel mult 1,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 12,0%.

5 g mătase de porumb se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 7,0%.

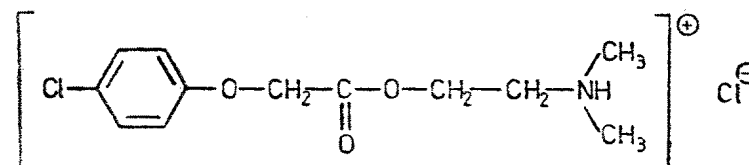
1 g mătase de porumb se calcinează până la masă constantă (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Aceiune farmacologică și întrebuințări. Diuretic.

MECLOFENOXATI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de meclofenoxat



$C_{12}H_{16}ClNO_3 \cdot HCl$

M_r 294,2

Clorhidratul de meclofenoxat este clorhidrat de 4-(cloro-fenoxi)acetat de 2-(dimetilamino)etil. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{12}H_{16}ClNO_3 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în alcool, puțin solubil în cloroform, greu solubil în acetonă, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g clorhidrat de meclofenoxat se dizolvă în 30 ml apă și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

– La 0,2 g clorhidrat de meclofenoxat se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de câteva minute; se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

– 50 mg clorhidrat de meclofenoxat se dizolvă în 5 ml apă, se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 0,2 ml iod 0,05 mol/l și se încălzește; se formează iodoform, cu miros caracteristic.

– 50 mg clorhidrat de meclofenoxat se dizolvă în 3 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2)

pH = 4,0 – 5,0 (soluția A) (IX.C.22).

Punct de topire: 138 – 140 °C (IX.C.10).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Acid 4-clorofenoxiacetic. Cel mult 0,65%.

0,5 g clorhidrat de meclofenoxat se agită de trei ori cu câte 10 ml eter (R). Se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄; soluția eterică se evaporă la siccitate în baia de apă la aproximativ 45 °C. Reziduul se dizolvă în metanol (R), se aduce cantitativ și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă).

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: La 8 ml soluție A se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu (R) 3 mol/l și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 10 min. După răcire se adaugă 3 ml acid clorhidric (R) 3 mol/l; se formează un precipitat alb, cristalin. Precipitatul se spală de două ori cu câte 5 ml apă și se usucă la 105 °C timp de 2 h. 50 mg precipitat uscat se dizolvă în metanol (R), se aduce cantitativ și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 6,5 ml soluție se diluează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotat.

Se determină absorbanțele soluției-probă și soluției-etalon la 276 nm (IX.C.24.1).

Absorbanța soluției-probă nu trebuie să depășească absorbanta soluției-etalon.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 50 mg clorhidrat de meclofenoxat se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,15 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de meclofenoxat se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de meclofenoxat se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de meclofenoxat se dizolvă în 30 ml anhidridă acetică (R) în prealabil neutralizată la galben de metanil în dioxan (I), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R) și se titreză cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

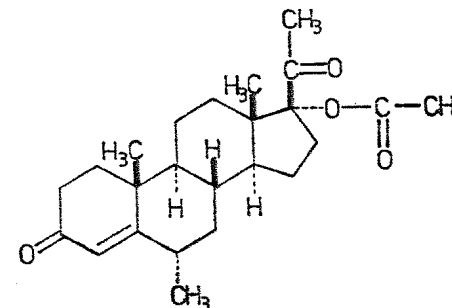
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02942 g C₁₂H₁₆ClNO₃ · HCl.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Neurotonic.

MEDROXYPROGESTERONI ACETAS

Acetat de medroxiprogesteronă



C₂₄H₃₄O₄

M_r 386,5

Acetatul de medroxiprogesteronă este 17-acetoxi-6 α -metil-4-pregnen-3,20 dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% C₂₄H₃₄O₄ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, albă sau aproape albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform, solubil în acetonă și dioxan, puțin solubil în alcool și metanol, greu solubil în eter, insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acetat de medroxiprogesteronă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 10 mg acetat de medroxiprogesteronă se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă. Se adaugă 1 ml apă; colorația devine verde-albăstruie.

— 10 mg acetat de medroxiprogesteronă se dizolvă în 1 ml alcool (R) și se adaugă 2 ml 2,4-dinitrofenilhidrazină în acid sulfuric (R); se formează un precipitat galben-portocaliu.

— La 50 mg acetat de medroxiprogesteronă se adaugă 2 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește în baia de apă timp de 1 min; după răcire se adaugă 2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se încălzește din nou în baia de apă; se percepe un miros caracteristic de acetat de etil.

Punct de topire: 204 – 208 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$ pînă la $+51^\circ$ (1% m/V în dioxan R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 50 mg acetat de medroxyprogesteronă se dizolvă în 10 ml cloroform (R). Soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (R).

Soluție de impregnare: propilenglicol (R) — acetonă (R) (10 : 90).

Developant: ciclohexan (R)-eter de petrol (R) (50 : 50).

Soluții de aplicat:

Soluția a: acetat de medroxyprogesteronă 0,50% m/V în cloroform (R);

Soluția b: acetat de medroxyprogesteronă 0,0050% m/V în cloroform (R);

Soluția c: acetat de medroxyprogesteronă 0,0150% m/V în cloroform (R).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluție de impregnare și se lasă pînă cînd aceasta a migrat complet, se scoate și se ține la aer pînă la evaporarea solventului.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b* și *c*, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (25 μg acetat de medroxyprogesteronă);

b: 5 μl soluție b (0,25 μg acetat de medroxyprogesteronă);

c: 5 μl soluție c (0,75 μg acetat de medroxyprogesteronă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se ține la aer pînă la evaporarea solventului și apoi în etuvă, la 120 °C, timp de 30 min. După răcire, placa cromatografică se pulverizează uniform cu acid *p*-toluensulfonic (R) 200 g/l în alcool (R), se ține din nou în etuvă la 120 °C timp de 10 min și se examinează la lumina zilei. Pe cromatogramă apar pete brune, a căror culoare se intensifică dacă placa cromatografică se ține apoi într-un vas cu vapori de iod (R) timp de 10 min.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare acetatului de medroxyprogesteronă, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b*. O singură pată poate să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b* și nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *c*.

Pierdere prin uscure. Cel mult 1,0%.

0,5 g acetat de medroxyprogesteronă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acetat de medroxyprogesteronă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg acetat de medroxyprogesteronă se dizolvă în 50 ml alcool, (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate.

1 ml soluție se diluează cu alcool (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 240 nm = 410.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Progestativ; antiestrogen.

MENTHAE AETHEROLEUM

Ulei volatil de izmă bună

Sinonim: ulei volatil de mentă

Ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din frunzele și vîrfurile înflorite ale plantei *Mentha X piperita* L. (Lamiaceae).

Uleiul volatil de izmă bună trebuie să corespundă prevederilor de la „Aetherolea“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 50,0% alcooli totali exprimați în mentol (C₁₀H₂₀O) și cel puțin 4,0% esterii exprimați în acetat de mentil (C₁₂H₂₂O₂).

Descriere. Lichid limpede, incolor sau galben-deschis pînă la galben-verzui, cu miros caracteristic de mentă și gust arzător, răcoritor, însă nu amar.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: benzen (R)-acetat de etil (R) (95 : 5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: ulei volatil de izmă bună 2% V/V în cloroform (R);

Soluția b: mentol (*s.r.*) 0,2% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a;

b: 10 μl soluție b (20 μg mentol-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, pînă la apariția și intensificarea colorației petelor (5 — 10 min) și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată de culoare albastru-închis, cu același Rf, de aproximativ 0,25, cu al petei mentolului (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, mai pot să apară și alte pete, cu excepția petelor prevăzute la „Alte impurități”.

Densitate: $d_{20}^{20} = 0,895 - 0,915$ (IX.C.3).

Putere rotatorie: $\alpha_D^{20} = -18^\circ$ până la -34° (IX.C.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,460 - 1,471$ (IX.C.5.6).

Indice de aciditate. Cel mult 1,5% (IX.C.5.2).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de izmă bună se agită cu 4 ml alcool diluat (*R*); soluția trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă (IX.C.2).

Alte impurități. Pe cromatograma de la „Identificare”, în dreptul punctului *a*, nu trebuie să apară următoarele pete:

— o pată de culoare brun-portocaliu intens, cu Rf de aproximativ 0,50 (carvonă);

— alte pete de culoare brun-închis, cenușie sau verzuie, cu Rf între 0,00 și 0,20.

Dozare. Alcoolii totali. La 5 ml ulei volatil de izmă bună se adaugă 5 g anhidridă acetică (*R*) și 1 g acetat de sodiu anhidru (*R*), într-un balon de acetilare prevăzut cu refrigerent de aer și se încălzește la fierbere timp de 1 h. După răcire, se adaugă 20 ml apă și se încălzește în baia de apă, la reflux, timp de 15 min, agitând des. Se răcește, se aduce conținutul balonului într-o pîlnie de separare și se îndepărtează stratul apos. Stratul uleios se spală de două ori cu câte 20 ml dintr-o soluție de clorură de sodiu 100 g/l (*R*) care conține și 10 g hidrogenocarbonat de sodiu (*R*), apoi cu câte 10 ml apă, pînă cînd apele de spălare sînt neutre la hîrtia indicator universal (*I*). Uleiul acetilat se usucă pe sulfat de sodiu anhidru (*R*) și se filtrează.

1,5 g ulei acetilat se dizolvă în 3 ml alcool (*R*), se adaugă 0,5 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și se neutralizează cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool. Se adaugă 20,0 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 1 h. După răcire, se adaugă 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 0,5 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la dispariția colorației roșii.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Concentrația în alcoolii totali se calculează conform formulei:

$$c = \frac{0,07814 \cdot 100 \cdot (V_1 - V_2)(1 - 0,0021E)}{m - 0,021(V_1 - V_2)}$$

în care:

c = concentrația în alcoolii totali a probei de analizat (% m/m);

*V*₁ = volumul de acid clorhidric 0,5 mol/l folosit la titrarea probei-martor (în mililitri);

*V*₂ = volumul de acid clorhidric 0,5 mol/l folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

m = masa probei luate în lucru (în grame);

E = esteri exprimați în acetat de mentil din proba de analizat (% m/m);

0,07814 = numărul de grame de mentol (C₁₀H₂₀O) corespunzător la 1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool.

Esteri. 3 g ulei volatil de izmă bună se dizolvă în 6 ml alcool (*R*), se adaugă 0,2 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și se neutralizează cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool. Se adaugă 20,0 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 1 h. După răcire, se adaugă 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 0,5 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la dispariția colorației roșii.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool corespunde la 0,09915 g C₁₂H₂₂O₂.

Ațțiune farmacologică și întrebuințări. Stomahic; aromatizant.

MENTHAE FOLIUM

Frunză de izmă bună

Sinonim: frunză de mentă

Frunza plantei *Mentha X piperita* L. (*Lamiaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 1,0% *V*/m ulei volatil.

Descriere. Caractere macroscopice. Frunze pețiolate, cu limbul ovat-lanceolat, acuminat, îngustate în pețiol, cu marginea inegal serată, lungi de 3 — 8 cm, late de 1,5 — 3 cm, de culoare verde-închis pe fața superioară, mai deschis pe fața inferioară, uneori cu nuanță violaceu-roșiatică; nervație penată; nervurile secundare formează cu nervura mediană un unghi ascuțit și se anastomozează între ele prin arcuri paralele cu marginile frunzei, de la care pleacă câte o nervură scurtă spre fiecare dinte. Fața superioară este glabră; fața inferioară prezintă în lungul nervurilor peri rari. Pe tot limbul frunzei se observă la lupă peri secretori sub formă de puncte gălbui, licioase.

Miros aromat, caracteristic de mentol, care se accentuează prin frecare, gust iute înțepător și răcoritor (IX.D.1).

Caractere microscopice. În secțiune transversală se observă celulele epidermei, alungite tangential, unele din ele conținând cristale de mentol. Stomatele de tip diacitic se găsesc mai ales pe epiderma inferioară. Între

epiderma superioară și cea inferioară se află țesutul palisadic, format dintr-un rând de celule și țesutul lacunar. Fasciculul libero-lemnos este colateral, înconjurat de un periciclu. Perii tectori pluricelulari formați din 3 — 8 celule sînt ascuțiți la vîrf și ușor arcauți. Perii monoglandulari cu picior unicelular și perii pluriglandulari aproape sesili, constituiți din opt celule secretoare dispuse radial, sînt situați de obicei în depresiunile epidermei (IX.D.2).

Părți din aceeași plantă. Frunze brunificate sau decolorate, cel mult 5,0%; fragmente de tulpini și inflorescențe, cel mult 5,0%; fragmente de frunze care trec prin sita III, cel mult 1,5% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Apă. Cel mult 13,0%.

20 g pulbere de frunză de izmă bună (II) se antrenează cu vapori de solvenți organici (IX.C.16.2).

Cenușă. Cel mult 12,0%.

1 g frunză de izmă bună se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/L. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale” (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Stomahic; antispastic; aromatizant.

MENTHOLUM

Mentol



$C_{10}H_{20}O$

M_r 156,3

Mentolul este (1R,3R,4S)-3-p-mentanol. Se obține din uleiul volatil de izmă bună (mentol natural) sau prin sinteză (mentol sintetic). Mentolul natural este levogir, iar cel sintetic este levogir sau racemic.

Descriere. Cristale aciculare, casante, incolore sau pulbere cristalină albă, cu miros puternic de mentă și gust arzător la început, apoi răcoritor (IX.B).

La temperatura camerei se volatilizează.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în alcool, cloroform și eter, ușor solubil în ulei de parafină, uleiuri grase și uleiuri volatile, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Soluția A. 2,50 g mentol se dizolvă în 20 ml alcool 90° și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotate.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alte impurități”, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata mentolului (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— La 20 mg mentol se adaugă 2 mg vanilină (*R*), 2 ml acid sulfuric (*R*) și se agită; apare o colorație galben-portocalie. Se adaugă, cu precauție, 2 ml apă; colorația devine violetă.

Punct de topire. *Mentol levogir*: 41 — 42 °C (IX.C.10);

Mentol racemic: 32 — 34 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică. *Mentol levoigr*: $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ pînă la -51° (IX.C.4);

Mentol racemic: $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$ pînă la $+2^\circ$ (soluția A) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. 0,05 g mentol se dizolvă în 5 ml alcool (*R*) în prealabil neutralizat, în prezența a 0,05 ml fenoltaleină-soluție (*I*) și se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Timol. 0,10 g mentol se dizolvă în 1 ml acid acetic (*R*), se adaugă 0,15 ml acid sulfuric (*R*) și 0,05 ml acid nitric (*R*); nu trebuie să apară o colorație albastră.

Uleiuri grase. Mentolul pulverizat nu trebuie să lase o pată translucidă prin presare între două fișii de hîrtie de filtru.

Alte impurități. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: toluen (*R*)-acetat de etil (*R*) (95 : 5).

Soluții de aplicat:

Soluția *a*: 1,0 ml soluție A se diluează la 10 ml cu alcool (*R*), într-un balon cotate;

Soluția *b*: mentol (*s.r.*) 1,0% m/V în alcool (*R*);

Soluția *c*: 0,5 ml soluție A se diluează la 100 ml cu alcool (*R*), într-un balon cotate.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b* și *c*, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție *a* (50 μg mentol);

b: 5 μl soluție *b* (50 μg mentol - *s.r.*);

c: 5 μl soluție *c* (2,5 μg mentol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate și se usucă cu un curent de aer. După evaporarea dezvoltantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu vanilină în acid sulfuric (R), se usucă în etuvă, la 110 °C, pînă la apariția și intensificarea petelor și se examinează imediat la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lîngă pata principală, corespunzătoare mentolului, cu Rf de aproximativ 0,45, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei mentolului din dreptul punctului *c*.

Reziduu prin volatilizare. Cel mult 0,05%.

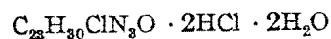
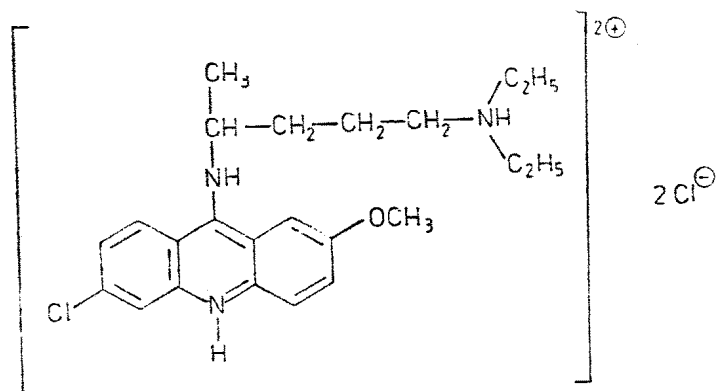
2 g mentol cîntărite la balanța analitică se încălzesc pe baia de apă pînă la volatilizare, într-o capsulă de porțelan în prealabil cîntărită. Capsula de porțelan cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antipruriginos; aromatizant.

MEPACRINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de mepacrină



M_r 508,9

Clorhidratul de mepacrină este diclorhidrat de 2-metoxi-6-cloro-9-(1-metil-4-dietilamino-butilamino)-acridină cu două molecule de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{22}H_{30}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust foarte amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 40 ml apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în acetonă, benzen, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția apoasă prezintă fluorescență.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de mepacrină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet și în vizibil al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă cinci maxime: la 220 nm, la 279 nm, la 343 nm, la 425 nm și la 445 nm (IX.C.24.1).

— 10 mg clorhidrat de mepacrină se dizolvă în 5 ml apă și se adaugă 0,5 ml iodură de potasiu-soluție (R); se formează un precipitat galben, voluminos.

— 10 mg clorhidrat de mepacrină se dizolvă în 5 ml apă și se adaugă 0,2 ml clorură de mercur (II) 50 g/l (R); se formează un precipitat galben, care se dizolvă prin încălzire și reprecipită prin răcire.

— 10 mg clorhidrat de mepacrină se dizolvă în 5 ml apă și se adaugă 0,1 ml amoniac 100 g/l (R); se formează un precipitat galben-portocaliu, uleios, care aderă la pereții de sticlă. Se filtrează, iar filtratul obținut se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

$pH = 3,0 - 5,0$ (2,0% m/V) (IX.C.22).

Arsen. 1,0 g clorhidrat de mepacrină nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Fenol. 1,0 g clorhidrat de mepacrină se extrage de trei ori cu câte 5 ml eter (R). Soluția eterică se filtrează și se evaporă la temperatura camerei; reziduu nu trebuie să aibă miros de fenol.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă a 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Substanțe colorante străine. 0,2 g clorhidrat de mepacrină se agită cu 5 ml cloroform (R), se filtrează și filtratul se agită cu 5 ml apă; straturul cloroformic poate prezenta o colorație cel mult slab galben-verzuie.

Pierdere prin uscare: 6,0 – 8,0%.

0,5 g clorhidrat de mepacrină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de mepacrină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de mepacrină se dizolvă în 30 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,05 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație verde.

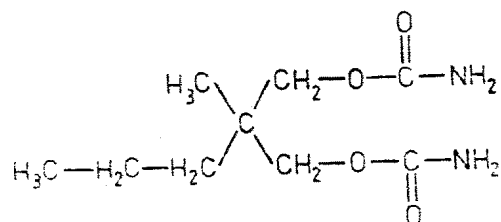
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02544 g $C_{23}H_{30}ClN_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antihelmintic; antimalaric; folosit în tratamentul lupusului eritematos.

MEPROBAMATUM

Meprobamat



$C_9H_{18}N_2O_4$

M_r 218,3

Meprobamatul este 2,2-bis-(carbamoiloximetil)-pentan. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_9H_{18}N_2O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină sau amorfă, albă sau aproape albă, cu miros caracteristic sau aproape fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în acetonă și alcool, solubil în cloroform greu solubil în apă, foarte greu solubil în eter (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu meprobamat (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 0,5 g meprobamat se adaugă 1 ml anhidridă acetică (R), 0,05 ml acid sulfuric (R) și se agită pînă la dizolvare. Amestecul se lasă în repaus timp de 30 min, agitînd din cînd în cînd, apoi se toarnă în 50 ml apă, sub agitare energetică și se lasă să cristalizeze. După aproximativ 5 h se formează un precipitat cristalin care, după separare, spălare cu apă și uscarea la 60 °C timp de 1 h, se topește la 124 — 130 °C.

— La 0,2 g meprobamat se adaugă 15 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 15 min. După răcire se adaugă 0,5 ml acid acetic (R) și 1 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (R); apare o colorație albastră.

Punct de topire: 103 — 107 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția 5,0% m/V în alcool (R) trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alcinitate. 0,60 g meprobamat se agită cu 12 ml apă timp de 2 min și se filtrează. La 10 ml soluție filtrată se adaugă 0,1 ml roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,05 mol/l sau acid clorhidric 0,05 mol/l pînă la virajul indicatorului. Trebuie să se folosească cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,05 mol/l sau cel mult 0,5 ml acid clorhidric 0,05 mol/l.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g meprobamat se usucă la 60 °C, în vid, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g meprobamat se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

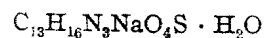
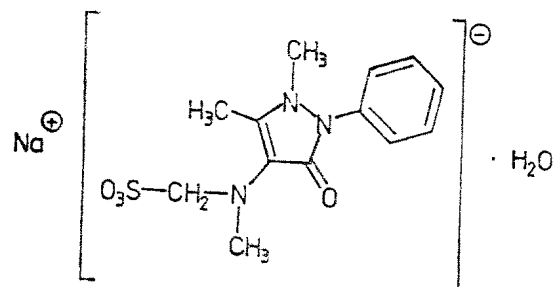
Dozare. La 0,6 g meprobamat se adaugă 25,0 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere pe baia de nisip, la reflux, timp de 90 min, agitînd din cînd în cînd. După răcire se adaugă un amestec format din 0,8 ml fenolftaleină-soluție (I) și 0,2 ml galben de alizarină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la colorație galbenă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool corespunde la 0,05456 g $C_9H_{18}N_2O_4$.

Conservare. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Sedativ.

METAMIZOLUM NATRICUM**Metamizol sodic**
 M_r 351,4

Sinonim: noramidopirină metansulfonat de sodiu

Metamizolul sodic este [N-(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-4-pirazolil)-N-metilamino]metansulfonat de sodiu, cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Soluția apoasă se colorează în galben prin păstrare.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g metamizol sodic se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se percepe un miros de dioxid de sulf, apoi de formaldehidă.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,2 ml cloramină B 50 g/l (R); apare o colorație albastră care devine roz.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 g guaiacolsulfonat de potasiu (R), apoi 1 ml acid sulfuric (R) care se toarnă, cu precauție, pe pereții eprubetei; la zona de contact a celor două lichide se formează un inel albastru-violet.

Aspectul soluției. Soluția A, examinată imediat după preparare, trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 5 ml (IX.C.2).

Aciditate-alealinitate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,2 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția se colorează în verde. Dacă se obține o colorație albastră, aceasta trebuie să dispară la adăugarea de 0,05 ml acid clorhidric 0,01 mol/l.

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfati. Cel mult 0,1%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

4-Amino-2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-pirazol. La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 2 — 3 min. După răcire se completează cu apă la 5 ml, se adaugă 1 g acetat de sodiu (R) și 5 ml benzaldehidă-soluție saturată (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,5%.

0,5 g metamizol sodic se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare: 19,6 — 20,8%.

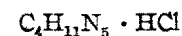
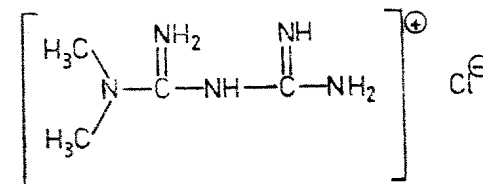
0,5 g metamizol sodic se calcinează cu acid sulfuric (R) pînă se obține un reziduu alb (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g metamizol sodic se dizolvă în 3 ml apă și se titrează imediat cu iod 0,05 mol/l sub agitare continuă. Apare o colorație roz și titrarea se continuă pînă apare o colorație galben-persistent.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,01757 g $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Analgezic; antipiretic.

METFORMINI HYDROCHLORIDUM**Clorhidrat de metformină**
 M_r 165,6

Clorhidratul de metformină este clorhidrat de N,N-dimetil-diguanid. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de metformină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în alcool (R) prezintă un maxim la 237 nm (IX.C.24.1).

— 0,1 g clorhidrat de metformină se dizolvă în 1 ml apă, se adaugă 1 ml sulfat de cupru 50 g/l (R) și 0,1 ml amoniac concentrat (R); se formează un precipitat roz, mai vizibil după filtrare.

— 0,1 g clorhidrat de metformină se dizolvă în 10 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 227 – 233 °C (IX.C.10).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Diciandiamidă. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: celuloză microcristalină (R).

Dacă producătorul nu prevede altfel, se agită energic 15 g celuloză microcristalină (R) și 55 ml apă, într-un flacon conic cu dop rodat timp de 1 min. După întinderea stratului pe plăci, acestea se usucă la aer timp de 30 min, apoi în etuvă la 105 °C timp de 10 min.

Developant: metiletilcetona (R)-metoxietanol (R)-acid acetic (R)-apă (60:40:6:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de metformină 10,0% m/V în apă;

Soluția b: diciandiamidă (s.r.) 0,10% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (1 mg clorhidrat de metformină);

b: 10 μl soluție b (10 μg diciandiamidă-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se ține în etuvă la 105 °C, timp de 10 min, apoi se pulverizează uniform cu un amestec format din volume egale de: pentacianonitrozilferat (II) de sodiu (R) 100 g/l, hexacianoferrat (III) de potasiu (R) 100 g/l și hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se lasă să se usuce la aer timp de 30 min și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lîngă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de metformină, mai poate să apară o singură pată, cu același Rf cu al petei diciandiamidei din dreptul punctului b. Mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de metformină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de metformină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g clorhidrat de metformină se dizolvă în 1,5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), se adaugă 10 ml anhidridă acetică (R), 0,1 ml verde malachit în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație galbenă.

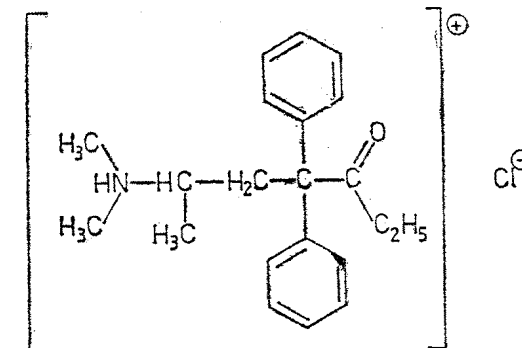
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,008281 g C₄H₁₁N₅ · HCl.

Conservare. În reciăiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidiabetic.

METHADONI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de metadonă



C₂₁H₂₇NO · HCl

M_r 345,9

Clorhidratul de metadonă este clorhidrat de (R,S)-6-(dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanonă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₂₁H₂₇NO · HCl raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust foarte amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool și cloroform, solubil în apă, practic insolubil în eter și glicerol (IX.C.1).

Soluția A. 0,50 g clorhidrat de metadonă se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de metadonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 1 mg clorhidrat de metadonă se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) care conține 0,05 ml formaldehidă (R) și se încălzește pe baia de apă; apare o colorație roz care devine roșu-violetă, cu fluorescență roșie.

— La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml acid picric 10 g/l (R); se formează un precipitat galben. Se adaugă 5 ml eter (R) și se agită; precipitatul se dizolvă (deosebire de clorhidratul de petidină).

— 5 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,5 — 6,5 (soluția A) (IX.C.22).

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: alcool (R)-acid acetic (R)-apă (60:30:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de metadonă 5,0% m/V în alcool (R);

Soluția b: clorhidrat de metadonă 0,0050% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (500 μg clorhidrat de metadonă);

b: 10 μl soluție b (0,5 μg clorhidrat de metadonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R).

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de metadonă, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de metadonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de metadonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de metadonă se dizolvă în 30 ml cloroform (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid perchloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

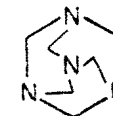
1 ml acid perchloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03459 g $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic morfonic.

METHENAMINUM

Metenamină



$C_6H_{12}N_4$

M_r 140,2

Sinonim: urotropină

Metenamina este hexametilentetramină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_6H_{12}N_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust dulce, arzător, apoi slab amar (IX.B).

Se volatilizează la aproximativ 260 °C fără să se topească.

Solubilitatea. Foarte ușor solubilă în apă, ușor solubilă în alcool și cloroform, greu solubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g metenamină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu metenamină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se formează formaldehidă, cu miros caracteristic.

— 2 ml soluție A se încălzesc cu 3 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

— La 0,1 g metenamină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și 0,1 g acid salicilic (R) și se încălzește; apare o colorație roșu-carmin.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); dacă se obține o colorație roz, aceasta trebuie să dispară la adăugarea de cel mult 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l. Dacă soluția rămîne incoloră trebuie să se coloreze în roz la adăugarea de cel mult 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Amine. 2,0 g metenamină se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 0,5 ml acetonă (R) și 0,5 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție alcalină (R) proaspăt preparată. După 10 min nu trebuie să apară o colorație roz-violetă.

Amoniu, paraformaldehidă. La 10 ml soluție A se adaugă 0,25 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R). Colorația și turbureala soluției nu trebuie să fie mai intense decît colorația și turbureala unei soluții-martor preparate din 10 ml apă și 0,25 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,10 g metenamină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 2,0%.

0,5 g metenamină se ține în exsicator pe acid sulfuric (R), timp de 4 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g metenamină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g metenamină se dizolvă în 15 ml cloroform (R), se adaugă roșu de metil în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșie.

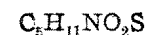
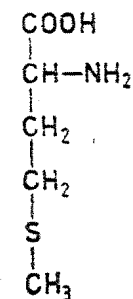
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01402 g $C_5H_{11}N_2S$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic și fungicid urinar.

METHIONINUM

Metionină

 M_r 149,2

Metionina este acid 2-amino-4-(metiltio)-butiric. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_5H_{11}NO_2S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau lamele albe, strălucitoare, cu miros slab caracteristic și cu gust dulceag (IX.B).

Se topește la aproximativ 270 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Solubilă în apă, foarte greu solubilă în alcool, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi diluați și în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 1,0 g metionină se dizolvă în 40 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 5 mg metionină se adaugă 2 ml acid sulfuric (R) și 0,1 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); apare o colorație galben-verzuie.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,5 ml ninhidrină-soluție (R) și se încălzește; apare o colorație violetă.

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 0,5 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție (R) și se încălzește la 40 — 50 °C timp de 2 min; se răcește și se adaugă 0,2 ml acid clorhidric (R); apare o colorație roșie.

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (*I*); apare o colorație galbenă. Se adaugă 3 ml formaldehidă (*R*) în prealabil neutralizată; apare o colorație roșie.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,1 ml roșu de metil-soluție (*I*) și 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l; trebuie să apară o colorație roșie. Se adaugă 0,15 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; trebuie să apară o colorație galbenă.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Sulfai. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,2 g metionină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (*R*); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g metionină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g metionină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g metionină se dizolvă în 100 ml apă, într-un flacon cu dop rotat. Se adaugă 15 g acetat de sodiu (*R*), 2 g iodură de potasiu (*R*), se agită pînă la dizolvare și se adaugă 50,0 ml iod 0,05 mol/l. Se închide flaconul, se lasă în repaus timp de 30 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 3 ml amidon-soluție (*I*) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

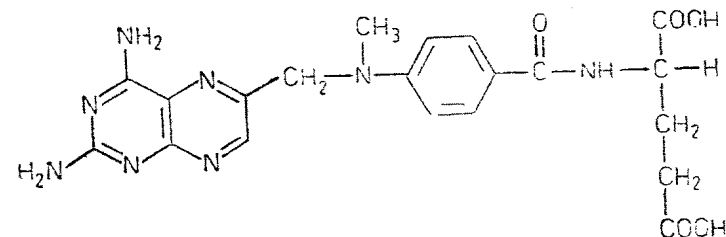
1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,007461 g $C_5H_{11}NO_2S$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Hepatoprotector.

METHOTREXATUM

Metotrexat



$C_{26}H_{22}N_8O_5$

M_r 454,4

Metotrexatul este acid (S)-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]-4-benzamido]-2-glutaric. Conține cel puțin 85,0% și cel mult 100,5% $C_{26}H_{22}N_8O_5$ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină, galbenă sau portocalie (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în alcool, apă, dicloretan și eter (IX.C.1). Se dizolvă în soluții diluate de carbonați și hidroxizi alcalini.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu metotrexat (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l prezintă trei maxime: la 258 nm, la 303 nm și la 365 nm (IX.C.24.1).

— 10 mg metotrexat se dizolvă în 0,5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*), se adaugă 1 ml apă și 0,4 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (*R*); se formează un precipitat galben-verzui.

— 2 mg metotrexat se agită cu 10 ml apă, se adaugă 0,05 ml permanganat de potasiu 50 g/l (*R*), se încălzește în baia de apă timp de 30 s și se adaugă 0,5 ml hidroxid de potasiu 100 g/l (*R*); apare o fluorescență albastru-verzuie.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ pînă la $+22^\circ$ (1% m/V într-un amestec format din 48 ml carbonat de sodiu (*R*) 10 g/l și apă la 100 ml; raportat la substanța anhidră) (IX.C.4).

Apă. Cel mult 8,0%.

0,5 g metotrexat se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g metotrexat se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe hîrtie“ (tehnica de cromatografiere descendentă) (IX.C.26.1).

Adsorbant: hirtie cromatografică Whatman nr.1.

Developant: dihidrogenofosfat de sodiu (R) 138 g/l cu pH-ul ajustat la 5,8 cu hidroxid de sodiu (R) 10 mol/l. Se prepară imediat înainte de folosire.

Soluții de aplicat:

Soluția a: metotrexat 0,120% m/V în carbonat de amoniu (R) 5 g/l (dacă este necesar, dizolvarea se poate efectua prin încălzire pe baia de apă la aproximativ 50 °C);

Soluția b: metotrexat (s.r.) 0,120% m/V în carbonat de amoniu (R) 5 g/l (dacă este necesar, dizolvarea se poate efectua prin încălzire pe baia de apă la aproximativ 50 °R);

Soluția c: carbonat de amoniu (R) 5 g/l.

Se folosesc patru benzi de hirtie cromatografică Whatman nr. 1 de 110 cm lungime și 4 cm lățime. Se trasează cinci linii paralele pe lățimea benzilor și anume: una la mijlocul benzii, câte una la 4 cm de fiecare parte a liniei mediane a benzii și câte una la 6,5 cm de fiecare parte a liniei mediane.

Pe trei dintre benzile de hirtie, pe una din liniile trasate la distanța de 6,5 cm față de linia mediană se aplică câte 50 μl soluție a, pe o distanță de 2 cm, sub formă de bandă (60 μg metotrexat); pe celelalte trei linii trasate la distanța de 6,5 cm față de linia mediană se aplică câte 50 μl soluție b, pe o distanță de 2 cm, sub formă de bandă (60 μg metotrexat —s.r.). Pe cele două linii trasate la distanța de 6,5 cm față de linia mediană de pe cea de-a patra bandă de hirtie se aplică 50 μl soluție c, pe o distanță de 2 cm, sub formă de bandă. Partea centrală a fiecărei benzi de hirtie se așază într-o cuvă care conține developantul. Benzile de hirtie se mențin în această poziție cu ajutorul unei baghete de sticlă așezate pe linia mediană. Liniile trasate la o distanță de 4 cm față de linia mediană a benzilor trebuie să se afle de-a lungul marginilor cuvei. Benzile de hirtie nu trebuie să atingă suprafața apei. Se închide etanș vasul cromatografic și se lasă timp de 16 h, pentru saturare. Se introduce apoi developantul în cuvă și se lasă să migreze pînă cînd frontul developantului ajunge aproape de marginea benzilor de hirtie. Benzile de hirtie se scot, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm. Se decupează cele șase pete corespunzătoare metotrexatului (probă și etalon) și cele două pete corespunzătoare carbonatului de amoniu (martor). Fiecare pată decupată se taie în bucăți mici care se aduc într-un flacon cu dop rodat de 50 ml, se adaugă 25,0 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se agită energic timp de 30 s și se centrifughează. Se determină absorbantele soluțiilor (probă, etalon și martor) în cuvă de 5 cm, la 306 nm.

Concentrația în metotrexat a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = \frac{c_1(A_1 - A_2)}{A_1 - A_2}$$

în care:

c = concentrația în metotrexat a probei de analizat (% m/m);
c₁ = concentrația în metotrexat a substanței de referință (% m/m);
A₁, A₂, A₃ = absorbantele soluțiilor (probă, etalon și martor).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Citostatic; antiproliferativ folosit în psoriazis; imunodepresiv.

METHYLCELLULOSUM

Metilceluloză

Sinonime: MC, tyloză

Metilceluloza este polimetileterul celulozei, cu un grad de polimerizare cuprins între 50 și 400. Conține cel puțin 25,0% și cel mult 33,0% grupări metoxi (OCH₃).

Descriere. Pulbere granuloasă sau fibroasă, albă sau alb-gălbuie, fără miros și fără gust (IX.B); higroscopică după uscare.

Solubilitate. Solubilă în apă răcită la o temperatură cuprinsă între 1 °C și 5 °C, cu formarea unei dispersii coloidale viscoase, limpezi sau opalescente, solubilă în acid acetic și în amestec de volume egale de alcool și cloroform, practic insolubilă în apă încălzită la aproximativ 70 °C, acetona, alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. Peste metilceluloza corespunzătoare la 1,0 g metilceluloză uscată se adaugă 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, încălzită la 80–90 °C. Se agită timp de 10 min, se răcește pe baia cu gheață, se completează la 100 ml cu apă proaspăt fiartă și răcită și se agită din nou pînă la obținerea soluției coloidale.

Identificare

— 5 ml soluție A se încălzesc la fierbere; apare un precipitat care se dizolvă complet după răcire (deosebire de carboximetilceluloză sodică).

— 2 ml soluție A se evaporă pe o placă de sticlă; se formează o peliculă fină, transparentă.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml iod-iodurat soluție (R); se formează un precipitat gelatinos, de culoare brun-violetă, care se dizolvă în 10 ml apă, amestecul devenind gălbău (deosebire de carboximetilceluloză sodică).

— La 2 ml soluție A se adaugă 9 ml acid sulfuric (R) 700 g/l, se agită și se încălzește pe baia de apă timp de 3 min. Se răcește imediat

pe gheață și se adaugă, cu precauție, 0,6 ml ninhidrină-soluție (R), se agită și se lasă în repaus timp de 10 min la 25 °C; apare o colorație roz.

Viscozitate aparentă. Dependent de gradul de polimerizare, există mai multe tipuri de metilceluloză caracterizate prin valoarea viscozității.

Determinarea viscozității se efectuează pe o soluție 2% m/m: se cântărește metilceluloza, corespunzătoare la 2,0 g metilceluloză uscată, peste care se aduc sub agitare și în porțiuni mici 98 g apă, încălzită la 80–90 °C. Se agită soluția timp de 10 min, apoi se ține pe baia de gheață timp de 40 min. Se completează cu apă la 100 g și se omogenizează, evitând incorporarea aerului. Viscozitatea aparentă se determină cu viscosimetrul rotațional (Brookfield) la temperatura de 20 ± 0,1 °C, dacă producătorul nu prevede altfel.

Se alege corpul de imersie și viteza de rotație în funcție de viscozitatea sau de codul corespunzător viscozității declarate pe etichetă.

Citirea se efectuează după 3 min de la începutul mișcării de rotație a corpului de imersie.

Pentru metilceluloză cu viscozitatea aparentă de 100 mPa . s sau mai mică, viscozitatea aparentă trebuie să fie de cel puțin 80,0% și de cel mult 120,0% față de valoarea declarată. Pentru metilceluloza cu viscozitatea aparentă mai mare de 100 mPa . s, viscozitatea aparentă trebuie să fie de cel puțin 75,0% și de cel mult 140,0% față de valoarea declarată.

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația a 10 ml soluție-etalon preparată din 0,6 ml cobalt-E.c., 2,4 ml fer-E.c. și 7 ml acid clorhidric 10 g/l (R). 5 ml din această soluție se diluează cu 95 ml acid clorhidric 10 g/l (R) (IX.C.2).

pH = 5,5 – 8,0 (soluția A) (IX.C.22).

Arsen. Cel mult 0,0003%.

2,0 g metilceluloză se calcinează. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedul II” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 6 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,006 mg ion arsen).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 10,0%.

0,5 g metilceluloză se usucă la 105 °C timp de 1 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

1 g metilceluloză ce calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea grupării metoxi”, luând în lucru 15 mg metilceluloză (IX.C.19).

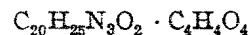
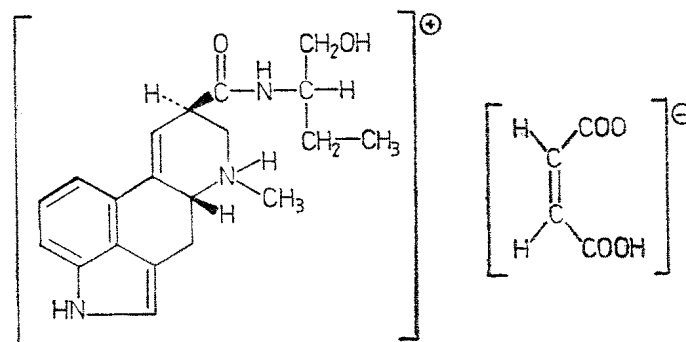
1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,0005172 g grupări metoxi (OCH₃).

Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze denumirea substanței, viscozitatea aparentă (în milipascali-secundă) sau codul corespunzător viscozității, concentrația soluției (m/m) și temperatura la care se determină viscozitatea.

METHYLERGOMETRINI HYDROGENOMALEAS

Hidrogenomaleat de metilegometrină



M_r 455,5

Hidrogenomaleatul de metilegometrină este hidrogenomaleat de 9,10-didehidro-N-[(S)-1-hidroxi-metil-propil]-6-metil-ergolin-8β-carboxamidă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% C₂₀H₂₅N₃O₂ · C₄H₄O₄ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, alb-cenușie sau alb-gălbui, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Foarte puțin solubil în apă și alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu hidrogenomaleat de metilegometrină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,004% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 312 nm și un minim la 268 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic“, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata hydrogenomaleatului de metilergometrină (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— 1 mg hydrogenomaleat de metilergometrină se dizolvă într-un amestec format din 5 ml acid acetic (*R*) și 5 ml acetat de etil (*R*). La 1 ml din această soluție se adaugă 1 ml acid sulfuric (*R*), sub agitare și răcire; apare o colorație albastră, cu nuanță roșie. Se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*); nuanța roșie dispăre și colorația albastră se intensifică.

— 10 mg hydrogenomaleat de metilergometrină se dizolvă în 1 ml apă și se adaugă 0,05 ml apă de brom (*R*); soluția trebuie să rămână incoloră.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ până la $+50^\circ$ (0,5% m/V în apă; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează repede și ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: cloroform (*R*)-metanol (*R*) (90 : 10). În vasul cromatografic se introduce odată cu developantul și un pahar de laborator cu amoniac concentrat (*R*).

Soluții de aplicat:

Soluția *a*: hydrogenomaleat de metilergometrină 0,50% m/V în metanol (*R*);

Soluția *b*: hydrogenomaleat de metilergometrină (*s.r.*) 0,50% m/V în metanol (*R*);

Soluția *c*: hydrogenomaleat de metilergometrină (*s.r.*) 0,025% m/V în metanol (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b* și *c*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție *a* (50 μg hydrogenomaleat de metilergometrină);

b: 10 μl soluție *b* (50 μg hydrogenomaleat de metilergometrină-*s.r.*);

c: 10 μl soluție *c* (2,5 μg hydrogenomaleat de metilergometrină-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm, timp de cel mult 1 min, pentru identificare, apoi se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid clorhidric (*R*) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare hydrogenomaleatului de metilergometrină, cu *R_f* de aproximativ 0,35, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *c*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

0,2 g hydrogenomaleat de metilergometrină se usucă la 80 °C, în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g hydrogenomaleat de metilergometrină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g hydrogenomaleat de metilergometrină se dizolvă în 40 ml amestec format din 2 volume acid acetic anhidru (*R*) și 1 volum anhidridă acetică (*R*). Se adaugă 0,2 ml cristal violet în acid acetic anhidru (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație albastru-verzuie.

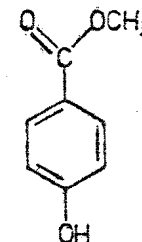
1 ml acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,022775 g $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Ocitic.

METHYLIS PARAHYDROXYBENZOAS

p-Hidroxibenzoat de metil



$C_8H_8O_3$

M. 152,1

Sinonim: nipagin

p-Hidroxibenzoatul de metil este 4-hidroxi-benzoat de metil. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_8H_8O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau cristale incolor, cu miros slab caracteristic, cu gust slab arzător, producând pe limbă o slabă anestezie (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool și eter, puțin solubil în cloroform, greu solubil în apă (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g p-hidroxibenzoat de metil fin pulverizate se agită timp de 2 min cu 80 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 100 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0005% m/V în alcool (R) prezintă un maxim la 258 nm (IX.C.24.1).

— 20 mg p-hidroxibenzoat de metil se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 3 ml apă și 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă, care la adăugarea a 2 ml alcool (R) devine galbenă.

— 0,1 g p-hidroxibenzoat de metil se dizolvă în 2 ml alcool (R), se adaugă 5 ml nitrat de mercur (I) în acid nitric (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat, iar lichidul supernatant se colorează în roșu.

Punct de topire: 125 – 129 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,25 g p-hidroxibenzoat de metil se dizolvă în 2,5 ml alcool (R) și se adaugă 2,5 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt - E.c., 0,40 ml fer - E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Aciditate. 0,20 g p-hidroxibenzoat de metil se dizolvă în 5 ml alcool (R), se adaugă 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită, 0,1 ml verde de bromcrezol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. Trebuie să se folosească cel mult 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A prelucrată conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml 0,1 mg ion clorură).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A prelucrată conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb).

Sulfați. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfati (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,20 g p-hidroxibenzoat de metil se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,50 ml cupru - E.c., 0,75 ml cobalt - E.c., 1,25 ml fer - E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g p-hidroxibenzoat de metil se usucă pe pentoxid de fosfor, la 80 °C, in vid, timp de 2 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g p-hidroxibenzoat de metil se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

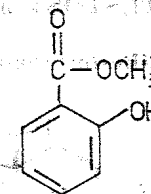
Dozare. 0,1 g p-hidroxibenzoat de metil se încălzesc la fierbere pe sită timp de 15 min cu 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 5 ml apă,

într-un flacon de 300 ml cu dop rodat, agitând din când în când. După răcire se adaugă 50 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l, 2 g bromură de potasiu (R), 30 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se ține la întuneric timp de 15 min. Se adaugă 1 g iodură de potasiu (R), 10 ml apă și 10 ml cloroform (R). Se lasă în repaus timp de 5 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la dizolvare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,002536 g C₈H₈O₃.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

METHYLIS SALICYLAS**Salicilat de metil**

C₈H₈O₃

M_r 152,1

Salicilatul de metil este 2-hidroxibenzoat de metil. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% C₈H₈O₃.

Descriere. Lichid incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic aromatic, persistent, cu gust dulceag și arzător (IX.B).

Solubilitate. Miscibil cu alcool, eter și uleiuri grase, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Identificare. 0,1 g salicilat de metil se agită cu 5 ml apă și se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă.

Densitate relativă: d₂₀²⁰ = 1,180 – 1,185 (IX.C.3).

Indice de refracție: 1,534 – 1,538 (IX.C.5.6).

Punct de fierbere: 221 – 225 °C (IX.C.7).

Aspect. Salicilatul de metil trebuie să fie incolor. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 20 ml apă, la care s-a adăugat 0,05 ml iod 0,05 mol/l.

Aciditate. 5 ml salicilat de metil se agită energic cu 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită, într-o pîlnie de separare timp de 30 s. Stratul apos se separă, se adaugă 0,05 ml fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz. Trebuie să se folosească cel mult 0,8 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Apă. 10 ml salicilat de metil se răcesc la +3 °C; lichidul nu trebuie să se tulbure.

Dozare. La 2 g salicilat de metil se adaugă 25 ml hidroxid de potasiu 1 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 15 min. După răcire se adaugă fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 1 mol/l pînă la decolorare.

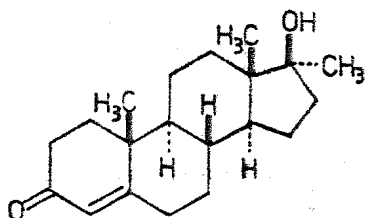
1 ml hidroxid de potasiu 1 mol/l în alcool corespunde la 0,01521 g $C_{20}H_{30}O_2$.

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Revulsiv și antiinflamator local.

METHYLTESTOSTERONUM

Metiltestosteronă



$C_{20}H_{30}O_2$

M_r 302,5

Metiltestosterona este 17 β-hidroxi-17-metil-4-androsten-3-onă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{20}H_{30}O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, albă sau aproape albă, fără miros, fără gust (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubilă în acetonă, alcool, cloroform și dioxan, puțin solubilă în eter, practic insolubilă în apă și în uleiuri grase (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu metiltestosteronă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 1 mg metiltestosteronă se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație gălbuie și o slabă fluorescență verde. La adăugarea de 1 ml apă, colorația și fluorescența se intensifică.

Punct de topire: 162 — 168 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +79^\circ$ pînă la $+85^\circ$ (1% m/V în alcool R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 10 ml soluție 1,0% m/V în alcool (R) trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R) (90 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: metiltestosteronă 1,0% m/V în alcool (R);

Soluția b: metiltestosteronă 0,010% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (50 μg metiltestosteronă);

b: 5 μl soluție b (0,5 μg metiltestosteronă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare metiltestosteronului, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g metiltestosteronă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g metiltestosteronă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg metiltestosteronă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 240 nm.

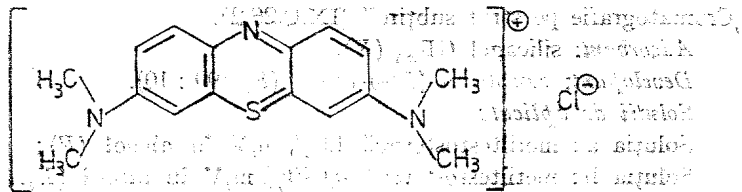
$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 240 nm = 535.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Steroid androgen; anabolizant.

METHYLTHIONINII CHLORIDUM

Clorură de metiltioniniu



$C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot nH_2O$

M, 319,9 (substanță anhidră)

Sinonime: albastru de metilen, clorură de 3,7-bis(dimetilamino)-5-fenotiaziniu

Clorura de metiltioniniu este clorura de 3,7-bis(dimetilamino)-5-fenotiaziniu. Conține cel puțin 96,0% $C_{16}H_{18}ClN_3S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale sau pulbere cristalină de culoare verde-închis cu luciu metallic, aproape fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în apă, greu solubilă în alcool diluat și cloroform; practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,1 g clorură de metiltioniniu se dizolvă în 80 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0005% m/V în acid clorhidric 100 g/l (R) prezintă între 230 nm și 800 nm, patru maxime la 258 nm, la 268 nm, la 288 nm și la 745 nm (IX.C.24.1).

— La 1 ml soluție A se adaugă 9 ml apă, 1 ml acid acetic (R) și 0,1 g zinc pulbere (R); soluția se decolorează. Se filtrează; filtratul se colorează din nou în albastru prin expunere la aer.

— La 0,05 ml soluție A se adaugă 1 ml apă, 4 ml amoniac 100 g/l (R), 9 ml eter (R) și se agită; stratul apos rămâne colorat în albastru, iar stratul eteric se colorează în galben-roșiatic.

— 0,1 g clorură de metiltioniniu se calcinează cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R) timp de 10 min. După răcire, reziduul se dizolvă în 10 ml acid nitric 100 g/l (R) și se filtrează. La 3 ml filtrat se adaugă 0,15 ml

nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Arsen. Cel mult 0,0005%.

1,0 g clorură de metiltioniniu se prelucerează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedeu II“ (IX.C.13), adăugând 25 ml alcool (R) înainte de a completa cu apă la 50 ml.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Zinc. Cel mult 0,005%.

2,0 g clorură de metiltioniniu se calcinează cu acid sulfuric (R). După răcire, la reziduu se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min. După răcire se adaugă 5 ml apă, se filtrează și se completează filtratul cu apă la 10 ml. Soluția obținută se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion zinc) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 22,0%.

0,5 g clorură de metiltioniniu se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

1 g clorură de metiltioniniu se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g clorură de metiltioniniu se dizolvă în 30 ml apă prin încălzire la aproximativ 35 °C. După răcire, soluția se aduce cantitativ cu mici porțiuni de apă, într-un balon cotat, se adaugă 50,0 ml dicromat de potasiu 0,0167 mol/l, agitând energic și se completează cu apă la 100 ml. Se lasă în repaus timp de 10 min agitând din când în când și se filtrează. 50 ml filtrat se aduc într-un flacon cu dop rotat, se adaugă 30 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 10 ml iodură de potasiu-soluție (R). Se închide flaconul și se lasă la întuneric timp de 5 min. Se adaugă 100 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-verzuie. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până când colorația albastră devine verzuie.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

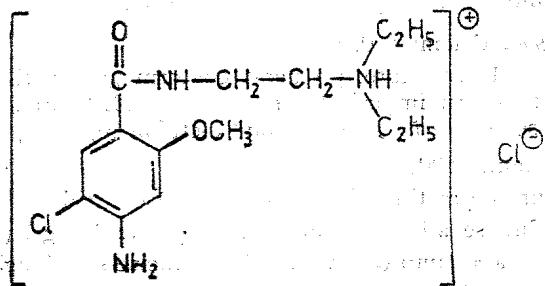
1 ml dicromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,01066 g $C_{16}H_{18}ClN_3S$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebunătări. Colorant cu potențial redox, folosit în tratamentul methemoglobinemiei; dezinfectant.

METOCLOPRAMIDI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de metoclopramidă


 $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$
M_r 336,3

Clorhidratul de metoclopramidă este clorhidrat de 4-amino-5-cloro-N-[(2-dietilamino)etil]-2-metoxibenzamidă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în alcool, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de metoclopramidă se dizolvă în 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de metoclopramidă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă două maxime: la 272 nm și la 308 nm (IX.C.24.1).

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 5 ml 2-naftol-soluție (R); se formează un precipitat roșu-cărămiziu.

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 183 — 185 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Absorbția luminii. Absorbanta soluției A determinată la 450 nm trebuie să fie de cel mult 0,40 (IX.C.24.1).

pH = 5,3 — 6,3 (soluția A) (IX.C.22).

Clor mineral: 10,35 — 10,75%.

0,35 g clorhidrat de metoclopramidă se dizolvă într-un amestec format din 30 ml metanol (R) și 5 ml acid acetic (R), se adaugă 0,1 ml eozină-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație roz. 1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: 1-butanol (R)-amoniac concentrat (R) 13,5 mol/l (95 : 5).

Soluții de aplicație:

Soluția a: clorhidrat de metoclopramidă 5,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: clorhidrat de metoclopramidă 0,050% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (250 μg clorhidrat de metoclopramidă);

b: 5 μl soluție b (2,5 μg clorhidrat de metoclopramidă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de metoclopramidă, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de metoclopramidă se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de metoclopramidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g clorhidrat de metoclopramidă se dizolvă în 12 ml acid clorhidric 1 mol/l, se adaugă 10 ml apă, 1 g bromură de potasiu (R), 0,05 ml galben de metanil (I) 1 g/l în apă și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galbenă.

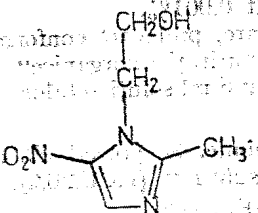
1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,03363 g $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și indicații. Antiemetic și accelerator al evacuării gastrice.

METRONIDAZOLUM

Metronidazol

M_r 171,2C₆H₉N₃O₃

Metronidazolul este 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etanol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₆H₉N₃O₃ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, albă sau slab gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte puțin solubil în alcool, greu solubil în apă, clorofom și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu metronidazol (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă un maxim la 277 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg metronidazol se adaugă 10 mg zinc pulbere (R), 1 ml apă și 0,25 ml acid clorhidric (R) și se încălzește în baie de apă timp de 5 min. Se răcește la aproximativ 10 °C, se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și aproximativ 0,1 g acid sulfamic (R), agitând pentru distrugerea excesului de nitrit. La această soluție se adaugă 0,5 ml amestec format din 0,5 ml 2-naftol-soluție (R) și 2 ml hidroxid de sodiu (R) 200 g/l; apare o colorație roșu-brună.

Punct de topire: 158 — 162 °C (IX.C.10).

Cloruri. Cel mult 0,1%.

50 mg metronidazol se dizolvă în 50 ml apă; 10 ml din această soluție se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Impurități inrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

AăSORBANT: silicagel G (R).

Developant: metiltilcetona (R)-metanol (R) (99:1).

Soluție de aplicat: metronidazol 2,0% m/V într-un amestec de volume egale de clorofom (R) și alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 25 μl din soluția de mai sus (500 μg metronidazol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se ține în etuvă la 110 °C timp de 5 min și se pulverizează uniform cu clorură de titan (III) (R) 20 g/l în acid clorhidric 100 g/l (R); se ține din nou în etuvă la 130 °C timp de 10 min. Placa cromatografică fierbinte se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă (R) 10 g/l în acid clorhidric 100 g/l (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare metronidazolului, de culoare roșie, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g metronidazol se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g metronidazol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g metronidazol se dizolvă în 10 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 0,1 ml 1-naftolbenzeină în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație verde.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01712 g C₆H₉N₃O₃.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmaceutică și întrebuințări. Antiprotozoaric și antibacterian.

MILLEFOLII FLOS

Floare de coada șoricelului

Inflorescența plantei *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) uscată după recoltare. Conține cel puțin 0,2% m/V ulei volatil de culoare albastră.

Descriere. Caractere macroscopice. Inflorescențe în formă de corimb compus din capitule, sau capitule izolate. Capitulele, alungit-ovate, cu diametrul de 2—5 mm, sînt acoperite la exterior cu bractee eliptice, cu marginea brună, denticulate către vîrf. Receptaculul conic, prevăzută cu scuame ciliate, poartă la exterior cinci flori femele ligulate, obovate, tridînjate, albe (mai rar roz sau roșii). Flori centrale, în număr de 5—20, hermefrodite, gălbui sau alb-cenușii, cu corola tubuloasă și pentalobată.

Miros caracteristic, gust aromat și amar (IX.D.1).

Caractere microscopice. În vîrf și pe suprafața exterioară a bracteelor se găsesc peritectori, cu 4—5 celule bazale mici și cmo. celula terminală lungă. Suprafața corolei prezintă peritectori scurți și peri glandulari cu un picior scurt și o glandă pluricelulară cu celule dispuse în serie. În celule

se pot observa mici rozete de oxalat de calciu. Grăunciorii de polen sînt aproape sferici, cu diametrul de 22 — 30 μm și cu suprafața țepoasă (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceeași plantă. Flori brunificate, cel mult 5,0%; resturi de tulpini, lipsă (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g floare de coada șoricelului se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 15,0%.

1 g floare de coada șoricelului se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 3,0% (IX.C.17).

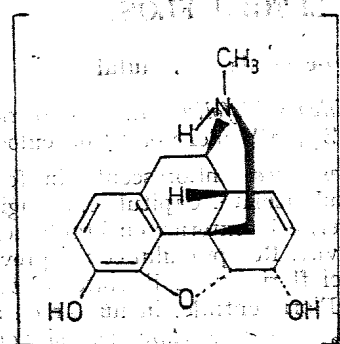
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale” (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Stomahic; hemostatic; anti-inflamator.

MORPHINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de morfină



$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

M. 375,8

Clorhidratul de morfină este clorhidrat de (5 α , 6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfina-3,6-diol cu trei molecule de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale aciculare mătăsoase, ușoare, incolore sau pulbere albă sau slab gălbuie, uneori aglomerată, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

La lumină se colorează.

Solubilitate. Solubil în apă și glicerol, puțin solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de morfină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V prezintă un maxim la 285 nm (IX.C.24.1).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l prezintă un maxim la 298 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Alți alcaloizi”, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata clorhidratului de morfină (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— 20 mg clorhidrat de morfină se dizolvă în 2 ml apă și se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastru-verzuie. Se adaugă 0,15 ml acid clorhidric 100 g/l (R); colorația devine galbenă. Se adaugă 0,05 ml hexacianoferat (III) de potasiu 50 g/l (R); se formează un precipitat albastru.

— La 1 mg clorhidrat de morfină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și 0,05 ml formaldehidă (R); apare o colorație roșu-violetă, care în timp devine violetă, apoi albastru-violetă.

— 20 mg clorhidrat de morfină se dizolvă în 1 ml apă și se adaugă 0,5 ml acid fosfomolibdenic 10 g/l (R); se formează un precipitat galben. Se adaugă 0,15 ml amoniac concentrat (R); apare o colorație albastru-intens.

— 0,05 g clorhidrat de morfină se dizolvă în 2 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = -110^\circ$ pînă la -115° (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 0,15 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate-alcalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în roșu sau în portocaliu. Se adaugă 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în galben.

Amoniu. La 0,20 g clorhidrat de morfină se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Apomorfina. La 5 ml soluție A se adaugă 0,1 g hidrogenocarbonat de sodiu (R), 0,05 ml iod 0,05 mol/l și 5 ml eter (R) într-o pîlnie de separare și se agită; după separare, stratul apos nu trebuie să se coloreze în verde, iar stratul eteric nu trebuie să se coloreze în roșu.

Mecolat. Cel mult 0,2%.

La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric (R) și 0,1 ml clorură de fer (III) (R) 105 g/l (soluția-probă). Se determină absorbanta soluției la 480 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 10 ml apă, 1 ml acid clorhidric (R) și 0,1 ml clorură de fer (III) (R) 105 g/l.

Absorbanta soluției-probă trebuie să fie de cel mult 0,05.

Alți alcaloizi. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Develoant: diclorometan (R)-metanol (R)-amoniac concentrat (R) (85 : 15 : 2).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de morfină 1,0% m/V într-un amestec de volume egale de alcool (R) și apă;

Soluția b: clorhidrat de morfină (s.r.) 1,0% m/V într-un amestec de volume egale de alcool (R) și apă;

Soluția c: clorhidrat de morfină (s.r.) 0,010% m/V și fosfat de codeină (s.r.) 0,010% m/V într-un amestec de volume egale de alcool (R) și apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg clorhidrat de morfină);

b: 10 μl soluție b (100 μg clorhidrat de morfină-s.r.);

c: 10 μl soluție c (1 μg clorhidrat de morfină-s.r. și 1 μg fosfat de codeină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu develoant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer timp de 5 min și apoi în curent de aer pînă cînd nu se mai percepe miros de amoniac. Se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R) (soluție de bază), se usucă în curent de aer timp de 15 min și se examinează la lumina zilei. Se pulverizează uniform cu peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și se examinează din nou, imediat, la lumina zilei.

După pulverizare cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R) (soluție de bază) și uscare, pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară o singură pată, corespunzătoare clorhidratului de morfină din dreptul punctului b, cu Rf de aproximativ 0,40. După pulverizare cu peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, mai apare o pată cu același Rf, de aproximativ 0,70, cu al petei fosfatului de codeină din dreptul punctului c, mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și inten-

sitatea colorației petei fosfatului de codeină. Dacă mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei clorhidratului de morfină din dreptul punctului c.

— La 25 ml soluție A se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) într-o pîlnie de separare și se agită de trei ori cu cîte 20 ml cloroform (R). Soluțiile cloroformice reunite în altă pîlnie de separare se spală de două ori cu cîte 5 ml apă. Cloroformul se evaporă la sîcitate în baia de apă. Reziduu se dizolvă, prin încălzire, în 10 ml acid sulfuric 0,01 mol/l, se răcește, se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l pînă la colorație galbenă. Trebuie să se folosească cel puțin 8,75 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l.

Pierdere prin uscare: 12,0 — 15,0%.

0,5 g clorhidrat de morfină se usucă la 130 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de morfină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g clorhidrat de morfină se dizolvă, dacă este necesar prin încălzire, într-un amestec format din 20 ml acid acetic anhidru (R) și 10 ml anhidridă acetică (R). După răcire, se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,2 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,03218 g $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic morfincic.

MUCILAGO CARBOXYMETHYLCELLULOSI NATRICI 2%

Mucilag de carboximetilceluloză sodică 2%

Conține cel puțin 1,8% și cel mult 2,2% carboximetilceluloză sodică față de valoarea declarată.

Preparare

<i>Carboxymethylcellulosum natricum</i>	2 g
<i>Alcoholum</i>	10 g
<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	75 mg
<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>	25 mg
<i>Aqua destillata</i>	q.s.ad 100 g

Carboximetilceluloza sodică se aduce în porțiuni mici, sub agitare, peste 80 g apă încălzită la 60 — 70 °C și se continuă agitarea pînă la dispersarea completă a acesteia. Se adaugă alcoolul în care s-au dizolvat p-hidroxibenzoatul de metil și p-hidroxibenzoatul de n-propil, se completează cu apă la 100 g și se agită pînă la omogenizare, evitînd încorporarea aerului.

Descriere. Mucilag viscos, limpede sau cel mult opalescent, incolor sau slab gălbui, fără miros, cu gust mucilaginos.

Solubilitate. Miscibil cu apă și glicerol (IX.C.1).

Identificare

— La 1 g mucilag diluat cu 2 ml apă, se adaugă 0,5 ml 1-naftol în metanol (R) și soluția se aduce peste 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide trebuie să se formeze un inel roșu-purpuriu.

— 5 g mucilag diluate cu 5 ml apă se încălzesc la fierbere timp de 5 min; soluția trebuie să rămînă limpede.

— La 5 g mucilag diluate cu 5 ml apă se adaugă 10 ml clorură de calciu 200 g/l (R); nu trebuie să se formeze un precipitat gelatinos.

— Prin calcinarea substanței uscate rezultate la dozare se obține un reziduu, care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Viscozitate aparentă. Cel puțin 75,0% și cel mult 140,0% față de valoarea declarată.

Viscozitatea mucilagului se determină cu viscozimetrul rotațional Brookfield, conform prevederilor de la *Carboxymethylcellulosum natricum*.

Aspectul mucilagului. 5 ml mucilag diluat cu 5 ml apă trebuie să fie limpede sau cel mult opalescent și incolor (IX.C.2). O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația a 10 ml soluție-etalon preparată din 0,60 ml cobalt-E.c., 2,40 ml fer-E.c. și 7 ml acid clorhidric 10 g/l (R); 5 ml din această soluție se diluează cu 95 ml acid clorhidric 10 g/l (R).

pH = 6,0 — 8,0 (IX.C.22).

Se determină pe mucilagul diluat cu un volum egal de apă proaspăt fiartă și răcită.

Dozare. 10 g mucilag se aduc într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. După evaporare la sicitate pe baia de apă, se ține la etuvă la 105 °C pînă la masă constantă.

Conservare. În recipiente bine închise, la 8—15 °C.

MUCILAGO GUMMI ARABICI 30%

Mucilag de gumă arabică 30%

Conține cel puțin 85,0% gumă arabică față de valoarea declarată.

Preparare

<i>Gummi arabicum</i>	30 g
<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	75 mg
<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>	25 mg
<i>Aqua destillata</i>	q.s.ad 100 g

p-Hidroxibenzoatul de metil și p-hidroxibenzoatul de n-propil se dizolvă, prin încălzire, în 68 g apă; după răcire se completează cu același solvent la 70 g. Guma arabică, spălată în prealabil, repede, cu apă, pînă cînd apa trece limpede, se introduce într-un săculeț de tifon. Acesta se cufundă în vasul în care se află soluția de parahidroxibenzoați. După dizolvare se filtrează prin flanelă și se repartizează în recipiente de cel mult 100 ml, care se închid și se țin în baia de apă timp de 1 h.

Descriere. Lichid ușor opalescent, viscos, gălbui, fără miros, cu gust fad, mucilaginos.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,11 - 1,14$ (IX.C.3).

Identificare

— 3 g mucilag se agită cu 2 ml alcool (R); se formează un gel viscos, consistent.

— 0,5 g mucilag se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 1 ml acetat bazic de plumb (II)-soluție (R); se formează un precipitat alb.

— 5 g mucilag se agită cu 5 ml alcool (R) și 10 ml eter (R). Stratul etero-alcoolic separat se evaporă la sicitate pe baia de apă și la reziduu se adaugă 1 ml nitrat de mercur (I) în acid nitric (R); apare o colorație roșie (parahidroxibenzoați).

Aciditate-alkalinitate. 1,0 g mucilag se diluează cu 4 ml apă. La 2 ml din această soluție se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în roșu. La restul de soluție se adaugă 0,05 ml metil-oranj-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în portocaliu.

Oxidaze și peroxidaze. 1 g mucilag se diluează cu 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită. Se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și 0,5 ml tinctură de guaiac (R) sau 0,5 ml benzidină în alcool (R); nu trebuie să apară o colorație albastru-închis sau verde-albăstruie timp de 10 min.

Agar și tragacanta. La 1 g mucilag se adaugă 9 ml apă și 0,2 ml acetat de plumb (II) (R) 95 g/l în apă proaspăt fiartă și răcită; soluția nu trebuie să se tulbure la agitare.

La 0,4 g mucilag se adaugă 1 ml iod 0,01 mol/l; nu trebuie să apară colorație roșie sau verde-brună.

Amidon, dextrină. La o soluție proaspăt fiartă și răcită preparată din 3,0 g mucilag și 7 ml apă se adaugă 0,1 ml iod 0,05 mol/l; nu trebuie să apară o colorație albastră sau brun-roșiatică.

Zaharoză, fructoză. 0,4 g mucilag se diluează cu 5 ml apă; se adaugă 0,1 g rezorcinol (R) și 2 ml acid clorhidric (R) și se încălzește în baia de apă timp de 1 min; nu trebuie să apară o colorație galbenă sau roz.

Taninuri. 4 g mucilag se diluează cu 6 ml apă; se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) (R) 105 g/l; se formează un precipitat gelatinos. Precipitatul și soluția nu trebuie să se coloreze în albastru-închis.

Dozare. 10 g mucilag se aduc într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. După evaporare la sicitate pe baia de apă se ține la etuvă la 105 °C pînă la masă constantă.

Conservare. În recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros.

MUCILAGO METHYLCELLULOSI 2%

Mucilag de metilceluloză 2%

Preparare

<i>Methylcellulosum</i>	2 g
<i>Glycerolum</i>	10 g
<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	75 mg
<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>	25 mg
<i>Aqua destillata</i>	q.s.ad 100 g

p-Hidroxibenzoatul de metil și p-hidroxibenzoatul de propil se dizolvă, prin încălzire, la aproximativ 80 – 90 °C, în 80 g apă. Metilceluloza se aduce în porțiuni mici și sub agitare peste soluția caldă și se continuă agitarea timp de 10 min. Dispersia obținută se răcește pe baia de gheață timp de 40 min. Se adaugă glicerolul, se completează cu apă la 100 g și se agită pînă la omogenizare, evitînd încorporarea aerului.

Descriere. Mucilag viscos, transparent sau ușor opalescent, incolor sau slab gălbui, fără miros, cu gust mucilaginos.

Solubilitate. Miscibil cu apă și alcool 40°, nu este miscibil cu alcool și eter (IX.C.1).

Identificare

— 5 g mucilag se încălzesc la fierbere; se formează un precipitat floconos care se dizolvă prin răcire la o temperatură cuprinsă între 1 °C și 5 °C. Se adaugă 0,5 g clorură de sodiu (R) și se încălzește din nou la fierbere; se formează un precipitat care se menține și după răcire.

— 5 g mucilag se agită cu 5 ml eter (R). Stratul eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan. La reziduu se adaugă 0,25 ml nitrat de mercur (F) în acid nitric (R) și se încălzește ușor; apare o colorație roz-vioacee.

— 2 g mucilag se încălzesc cu 1 g hidrogenosulfat de potasiu (R); se percepe un miros înțepător, caracteristic, de acroleină.

Viscozitate aparentă. Cel puțin 75,0% și cel mult 140,0% față de valoarea declarată.

Viscozitatea mucilagului se determină cu viscosimetrul rotațional Brookfield, conform prevederilor de la *Methylcellulosum*.

Aspectul mucilagului. 5 ml mucilag diluat cu 5 ml apă trebuie să fie limpede sau cel mult opalescent și incolor (IX.C.2). O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația a 10 ml soluție-etalon preparată din 0,60 ml còbalt-E.c., 2,40 ml fer-E.c. și 7 ml acid clorhidric 10 g/l (R); 5 ml din această soluție se diluează cu 95 ml acid clorhidric 10 g/l (R).

pH = 5,5 – 8,0 (IX.C.22).

Se determină pe mucilagul diluat cu un volum egal de apă proaspăt fiartă și răcită.

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 11,0%.

5 g mucilag se aduc într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. După evaporare la sicitate pe baia de apă se ține în etuvă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Conservare. În recipiente bine închise.

MUCILAGO TRAGACANTHAE 2,5%

Mucilag de tragacanta 2,5%

Preparare

<i>Tragacantha</i> (VI)	2,5 g
<i>Glycerolum</i>	5 g
<i>Alcoholum</i>	5 g
<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	75 mg
<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>	25 mg
<i>Aqua destillata</i>	q.s.ad 100 g

p-Hidroxibenzoatul de metil și p-hidroxibenzoatul de n-propil se dizolvă, prin încălzire, în 85 ml apă; după răcire se completează cu același solvent la 87,5 g. Pulberea de tragacanta se triturează cu amestecul de glicerol (R) și alcool (R). După omogenizare se adaugă, dintr-o dată, soluția de parahidroxibenzoați încălzită la 50–60 °C și se agită energic. Se răcește,

se completează cu apă la 100 g, se filtrează prin tifon și se repartizează în recipiente de cel mult 100 ml, bine închise.

Descriere. Lichid slab opalescent, fără miros, cu gust dulce și reacție slab acidă.

Soluția A. 10,0 g mucilag se dispersează în 30 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— La 10 ml soluție A se adaugă 2 ml acetat de plumb (II) (R) 95 g/l; se formează un precipitat voluminos.

— 10 ml soluție A se filtrează; la reziduu de pe filtru se adaugă 0,05 ml iod 0,05 mol/l; apar puncte colorate în albastru.

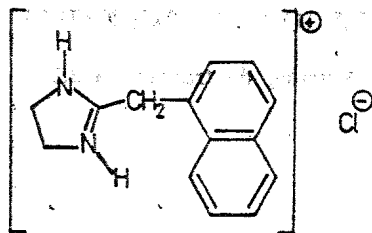
— La 4 g mucilag se adaugă 1 g hidrogenosulfat de potasiu (R), într-o capsulă de porțelan și se încălzește pe sită; se percepe un miros caracteristic de acroleină (glicerol).

— 5 ml mucilag se agită cu 5 ml eter (R). Eterul separat se îndepărtează pe baia de apă la aproximativ 45 °C și la reziduu se adaugă 0,1 ml nitrat de mercur (I) în acid nitric (R); apare o colorație roșie (para-hidroxibenzoați).

Conservare. În recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros.

NAPHAZOLINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de nafazolină



$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$

M_r 246,7

Clorhidratul de nafazolină este clorhidrat de 2-(1-naftilmetil)-2-imidazolină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în alcool, foarte greu solubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,50 g clorhidrat de nafazolină se dizolvă în 50 ml apă.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,004% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă patru maxime: la 271 nm, la 281 nm, la 288 nm și la 291 nm (IX.C.24.1).

— La 3 ml soluție A se adaugă 5 ml acid picric 10 g/l (R); se formează un precipitat galben care, după separare, spălare de trei ori cu cite 10 ml apă și uscare la 105 °C, se topește la 190 — 192 °C.

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 252 — 255 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 — 6,0 (soluția A) (IX.C.22).

Amoniu. La 10 ml soluție A se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hirtia de turnesol roșie (I).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Nitrați. 1 ml soluție A se diluează cu apă la 3 ml. Se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei, 1 ml difenilamină-soluție (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să apară o colorație albastră.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de nafazolină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de nafazolină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de nafazolină se dizolvă într-un amestec format din 10 ml metanol (R) și 20 ml dioxan (R). Se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), un amestec format din 0,1 ml albastru de metilen (R) 1 g/l și 0,15 ml metiloranj (I) 1 g/l în metanol (R) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan (R) până la colorație violetă.

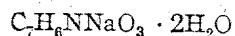
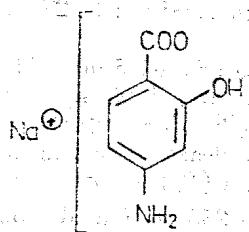
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02467 g $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Vasoconstrictor pentru uz extern.

NATRII AMINOSALICYLAS

Aminosalicilat de sodiu

M_r 211,2

Aminosalicilatul de sodiu este 4-amino-2-hidroxi-benzoat de sodiu cu două molecule de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $\text{C}_7\text{H}_6\text{NNaO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust dulceag și sărat (IX.B).

La aer și la lumină se colorează.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,5 g aminosalicilat de sodiu se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 75 ml.

Identificare

— 2 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 0,1 ml ciorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

— La 10 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid acetic (R); se formează un precipitat alb care, după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C se topește la 142 — 145 °C.

— 1 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă, se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se răcește la 10 °C. Se adaugă 1 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 5 ml 2-naftol-soluție (R); se formează un precipitat roșu și o colorație roșie.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescență și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția 10% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,5 — 8,5 (soluția A) (IX.C.22).

Arsen. Cel mult 0,00025%.

2,0 g aminosalicilat de sodiu se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen, Procedeu II” (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

La 30 ml soluție A se adaugă 2 ml acid nitric 250 g/l (R) și se filtrează. 10 ml soluție filtrată se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

1,0 g aminosalicilat de sodiu se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziudul prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție filtrată de la „Cloruri” se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

3-Aminofenol. Cel mult 0,2%.

0,25 g aminosalicilat de sodiu se dizolvă în 2 ml metanol (R), se completează cu eter (R) la 50 ml, într-un balon cotat, se agită energic și se lasă în repaus până la depunerea precipitatului. Se decantează soluția eterică (soluția-probă).

La 5 ml 4-nitroanilină-soluție (R) se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și se agită; se lasă în repaus la temperatura camerei timp de 15 min, se adaugă 1 ml soluție-probă, 1 ml metanol (R), se agită și se lasă în repaus timp de 10 min. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 2 ml 3-aminofenol (R) 0,005 g/l în metanol (R).

Pierdere prin uscare: 16,0 — 18,0%.

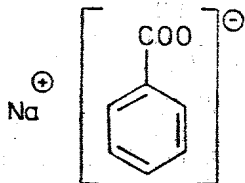
0,5 g aminosalicilat de sodiu se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,1 g aminosalicilat de sodiu se dizolvă în 20 ml apă, într-un flacon cu dop rodat, se adaugă 3 g bromură de potasiu (R), 10 ml acid clorhidric (R), 30 ml acid acetic (R) și bromat de potasiu 0,0167 mol/l până la colorație galbenă. Se mai adaugă 1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l, 10 ml iodură de potasiu-soluție (R), 50 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,003519 g $\text{C}_7\text{H}_6\text{NNaO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Tuberculostatic.

NATRII BENZOAS**Benzoat de sodiu** $C_7H_5NaO_2$ M_r 144,1

Benzoatul de sodiu este benzencarboxilat de sodiu. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_7H_5NaO_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină sau cu aspect granulos, albă, fără miros, cu gust dulceag și sărat (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g benzoat de sodiu se dizolvă în 18 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Soluția B. 5,0 g benzoat de sodiu se dizolvă în 80 ml apă, se adaugă 12,5 ml acid nitric 250 g/l (R), se agită și se filtrează; soluția filtrată se completează la 100 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); se formează un precipitat galben-cărămiziu.

— 5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin care, după separare, spălare cu apă și uscare în exsicator cu acid sulfuric (R), se topește la 121 — 124 °C.

— Prin încălzire, benzoatul de sodiu mai întâi se topește, apoi se carbonizează. După calcinare, reziduul umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescență și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Calciu. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție B se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,015%.

10 ml soluție B se compară cu 7,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,075 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție B se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfazi. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție B se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Compuși organici clorurați. Cel mult 0,08% (exprimat în ion clorură).

0,1 g benzoat de sodiu se amestecă cu 0,3 g carbonat de sodiu anhidru (R) și câteva picături de apă, într-un creuzet de porțelan; amestecul se usucă prin ușoară încălzire, se acoperă cu 0,3 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se calcinează. După răcire se dizolvă în 12 ml acid nitric 100 g/l (R) și se filtrează. 3 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu un amestec format din 0,15 g carbonat de sodiu anhidru (R), 3 ml acid nitric 100 g/l (R) și 2 ml soluție-etalon de ion clorură completat cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

0,5 g benzoat de sodiu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,25 g benzoat de sodiu se dizolvă în 20 ml metanol (R) (dacă este necesar se încălzește la aproximativ 35 °C, apoi se răcește), se adaugă albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roz.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01441 g $C_7H_5NaO_2$.

Conservare. În recipiente bine închise.

NATRII BROMIDUM**Bromură de sodiu**

NaBr

 M_r 102,9

Bromura de sodiu conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% NaBr raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, solubilă în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 10,0 g bromură de sodiu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb-gălbui, cazeos, greu solubil în amoniac concentrat (R).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 2 ml cloroform (R), 0,1 ml peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

— Bromura de sodiu colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate (carbonați alcalini). La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră și după fierbere.

Arsen. 1,0 g bromură de sodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu, calciu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Bromați. 10 ml soluție A se agită cu 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 2 ml cloroform (R); stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în galben.

Fer. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion fer) (IX.C.13).

Ioduri. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml apă, 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și 1 ml amidon-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în albastru timp de 10 min.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Potasiu. 5 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 2 ml hexanitrocobaltat (III) de sodiu-soluție (R); soluția nu trebuie să se tulbure timp de 2 min.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g bromură de sodiu se usucă la 120 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,25 g bromură de sodiu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,01029 g NaBr.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Ațiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ.

NATRII CETYLSTEARYLSULFAS**Cetilstearylsulfat de sodiu**

Cetilstearylsulfatul de sodiu este un amestec constituit din părți aproximativ egale de cetilsulfat de sodiu ($C_{16}H_{33}NaO_4S$ M_r 344,5) și stearylsulfat de sodiu ($C_{18}H_{35}NaO_4S$ M_r 372,5). Conține cel puțin 80,0% cetilstearylsulfat de sodiu.

Descriere. Pulbere cristalină sau amorfă, albă până la slab gălbuie, cu miros slab și gust caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă cu formarea unei soluții coloidale, puțin solubil în alcool (IX.C.1).

Identificare

— 50 mg cetilstearylsulfat de sodiu se agită cu 10 ml apă încălzită la aproximativ 40 °C; se formează o spumă care persistă timp de 30 min.

— 0,1 g cetilstearylsulfat de sodiu se încălzesc cu 10 ml alcool (R) pe baia de apă. Se filtrează fierbinte prin hirtie de filtru cu porii fini și după evaporarea alcoolului, la reziduul obținut se adaugă 8 ml apă și 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R). Soluția se concentrează la jumătate, iar după răcire și filtrare, se adaugă 1 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— Reziduul obținut la calcinare și umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Aciditate-alcalinitate. 0,5 g cetilstearylsulfat de sodiu se dizolvă prin încălzire într-un amestec format din 10 ml apă și 15 ml alcool (R), în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (I). Soluția trebuie să rămână incoloră; după adăugare de 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Alcooli grași liberi. Cel mult 10,0%.

— 2,0 g cetilstearylsulfat de sodiu se dizolvă în 40 ml apă, se adaugă 60 ml alcool (R), se agită și se extrage de trei ori cu câte 30 ml amestec de volume egale de eter (R) și eter de petrol (R). Extractele eterice reunite se spală de trei ori cu câte 30 ml apă și se filtrează pe sulfat de sodiu anhidru (R), spălând filtrul de două ori cu câte 5 ml amestec de volume egale de eter (R) și eter de petrol (R). Soluțiile eterice se distilează, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C până la masă constantă.

Reziduu prin calcinare. Cel mult 25,0%.

— 0,5 g cetilstearylsulfat de sodiu se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g cetilstearylsulfat de sodiu se dizolvă prin încălzire în 50 ml apă. Se răcește la aproximativ 25 °C, se adaugă 25 ml cloroform (R), 8 ml acid sulfuric 200 g/l (R), 1 ml galben de dimetil în alcool (I) și se titrează cu clorhidrat de papaverină 0,01 mol/l până la colorație galbenă a stratului cloroformic.

1 ml clorhidrat de papaverină 0,01 mol/l corespunde la 0,003585 g cetilstearyl-sulfat de sodiu.

Conservare. În recipiente bine închise.

NATRII CHLORIDUM

Clorură de sodiu

NaCl

M. 58,44

Clorura de sodiu conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% NaCl raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, solubilă în glicerol, puțin solubilă în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g clorură de sodiu se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— 0,2 g clorură de sodiu se dizolvă în 5 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— Clorura de sodiu colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 20 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Amoniu. La 10 ml soluție A se adaugă 3 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Arsen. 1,0 g clorură de sodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se agită; soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Bromuri, ioduri. La 10 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 1 ml cloroform (R), 0,5 ml cloramină B 50 g/l (R) și se agită; stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în galben sau în violet.

Calciu, magneziu. La 5 ml soluție A se adaugă 0,5 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 5 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) și amo-

niac 100 g/l (R) pînă la reacție alcalină; nu trebuie să apară o turbureală și nu trebuie să se formeze un precipitat timp de 5 min.

Fer. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Nitrați. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R); pe pereții eprubetei se adaugă 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Potasiu. La 5 ml soluție A se adaugă 0,5 g acetat de sodiu (R) și 5 ml acid tartric-soluție (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Sulfati. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru sulfati (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 1,0 g clorură de sodiu, încălzit într-o capsulă de porțelan la flacăra unui bec de gaz, nu trebuie să se coloreze.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g clorură de sodiu se usucă la 110 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,2 g clorură de sodiu se dizolvă în 25 ml apă, se adaugă cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică.

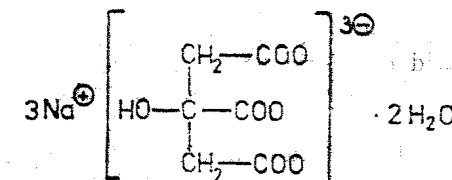
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,005844 g NaCl.

Conservare. În recipiente bine închise.

Ațiune farmacologică și întrebuințări. Folosit în tratamentul deficienței electrolitice.

NATRII CITRAS

Citrat de sodiu



$\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

M. 294,1

Citratul de sodiu este sarea trisodică a acidului 2-hidroxi-1, 2, 3-propantricarboxilic cu două molecule de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab leșietic și sărat (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 4,0 g citrat de sodiu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 3 ml clorură de calciu 200 g/l (R); se obține o soluție limpede. Prin încălzire la fierbere se formează un precipitat alb, care se redizolvă după răcire.

— 50 mg citrat de sodiu se dizolvă în 1 ml apă, se adaugă 1 ml vanilină în acid clorhidric (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă. O porțiune din reziduu se umețează cu 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește în baia de apă timp de 15 min; apare o colorație violetă. O altă porțiune din reziduu se dizolvă în 3 ml apă; soluția se colorează în verde. Se adaugă amoniac 100 g/l (R); soluția devine roșie (deosebire de ionii tartrat și oxalat).

— Prin calcinare, se obține un reziduu, care umețat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescență și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă imediat hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; trebuie să se folosească cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pentru ca soluția să se coloreze în roșu.

Arsen. 1,0 g citrat de sodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Oxalați. 1,0 g citrat de sodiu se dizolvă într-un amestec format din 1 ml apă și 3 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se adaugă 4 ml alcool (R) și 0,2 ml clorură de calciu 200 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede cel puțin 1 h.

Tartrați. 1,0 g citrat de sodiu se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 1 ml acetat de potasiu 100 g/l (R) și 1 ml acid acetic 300 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,5 g citrat de sodiu se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R) și se încălzește în baia de apă, ferit de lumină, timp de 10 min. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă

decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,15 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare: 10,0 — 13,0%.

0,5 g citrat de sodiu se usucă la 150 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține citrat de sodiu 10 mg/ml în apă pentru preparate injectabile. Impul de administrare este de 2 min.

Dozare. 0,15 g citrat de sodiu se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 15 ml acid acetic anhidru (R). După răcire se adaugă 15 ml anhidră acetică (R), 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație violetă.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,009803 g $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$.

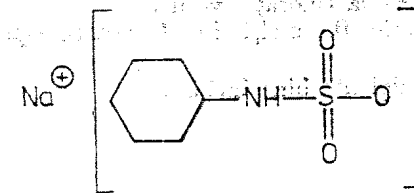
Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Impuritățile pirogene se determină numai în cazul citratului de sodiu care se administrează pe cale parenterală.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiemetic; antiacid; purgativ; alcalinizant urinar.

NATRII CYCLAMAS

Ciclamat de sodiu



$C_6H_{12}NNaO_3S$

M_r 201,2

Ciclamatul de sodiu este ciclohexansulfamat de sodiu. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_6H_{12}NNaO_3S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale albe sau pulbere cristalină albă, fără miros sau cu miros slab aromatic și cu gust puternic dulce (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g ciclamat de sodiu se dizolvă în 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 1 ml nitrit de sodiu-soluție (R). După încetarea degajării de gaze, soluția prezintă un miros caracteristic de ciclohexanol. Se adaugă 1 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,5 — 7,5 (soluția A) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfazi. Cel mult 0,1%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Ciclohexilamină. La 1,0 g ciclamat de sodiu se adaugă 5 ml apă, 1 g carbonat de sodiu (R) și se încălzește; nu trebuie să se perceapă miros de amoniac, iar vaporii nu trebuie să albăstrească hîrtia de turnesol roșie (I).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

1 g ciclamat de sodiu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,4 g ciclamat de sodiu se dizolvă, prin încălzire la 60 — 70 °C, în 50 ml acid acetic anhidru (R). Soluția se răcește, se adaugă 0,2 ml 1-naftolbenzeină în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație verde.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02012 g $C_6H_{12}NNaO_4S$.

Conservare. În recipiente bine închise.

NATRII FLUORIDUM

Fluorură de sodiu

NaF

M_r 41,99

Fluorura de sodiu conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% NaF.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab sărat (toxic) (IX.B).

Are acțiune iritantă asupra pielii.

Solubilitate. Solubilă în 25 ml apă, greu solubilă în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g fluorură de sodiu se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită.

Soluția B. La 1,0 g fluorură de sodiu se adaugă 20 ml acid clorhidric (R) și se evaporă la siccitate, într-o capsulă de platină; se repetă adăugarea de acid clorhidric (R) și evaporarea de încă patru ori; reziduu se dizolvă în 20 ml apă.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml clorură de bariu 50 g/l (R); formează un precipitat alb, solubil în acid clorhidric (R).

— La 50 mg fluorură de sodiu se adaugă 0,15 ml acid sulfuric (R), pe o sticlă de ceas. Amestecul se încălzește timp de 1 min la flacăra mică; sticla de ceas, după răcire, spălare și uscare, prezintă urme de coroziune.

— Fluorura de sodiu colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 25 ml soluție A se adaugă 5 ml nitrat de potasiu (R) soluție saturată, se răcește la 0 °C și se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I). Dacă soluția rămîne incoloră, la adăugarea de cel mult 1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l trebuie să se coloreze în roz; dacă soluția se colorează inițial în roz ea trebuie să devină incoloră la adăugarea de cel mult 0,25 ml acid clorhidric 0,1 mol/l.

Arsen. La 1,0 g fluorură de sodiu se adaugă 2 ml iodură de potasiu-soluție (R); soluția nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,008%.

7,5 ml soluție B completată cu apă la 10 ml se compară cu o soluție-etalon preparată astfel: la 3 ml soluție-etalon (0,03 mg ion fer) se adaugă 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se evaporă la siccitate și reziduu se dizolvă în 10 ml apă (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0025%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfazi. Cel mult 0,04%.

5 ml soluție B completată cu apă la 10 ml se compară cu o soluție-etalon preparată astfel: la 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) se adaugă 20 ml acid clorhidric (R), se evaporă la siccitate și reziduu se dizolvă în 10 ml apă (IX.C.13).

Fluorosilicați. Soluția neutralizată de la „Aciditate-alkalinitate“ se încălzește la fierbere și se titrează imediat cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l

până la colorație roz-persistent; nu trebuie să se folosească mai mult de 0,75 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Dozare. 0,1 g fluorură de sodiu se dizolvă în 2 ml apă și se adaugă, cu precauție, 15 ml anhidridă acetică (R). Amestecul se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 2 min. Se răcește, se adaugă 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație roșu-violetă.

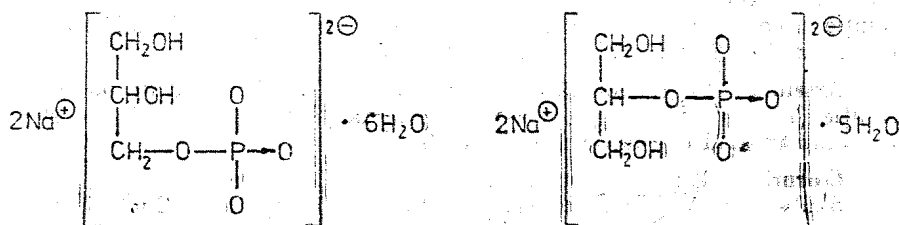
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,004199 g NaF.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

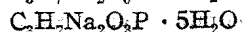
Acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosit pentru prevenirea cariilor dentare.

NATRII GLYCEROPHOSPHAS

Glicerofosfat de sodiu



M_r 324,1



M_r 306,1

Glicerofosfatul de sodiu este un amestec, în proporții variabile, de săruri de sodiu ale acizilor 1, 2, 3-propantriol-1-monofosforic cu șase molecule de apă și 1, 2, 3-propantriol-2-monofosforic cu cinci molecule de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $\text{C}_3\text{H}_7\text{Na}_2\text{O}_6\text{P} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar și sărat (IX.B); slab eflouescentă.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g glicerofosfat de sodiu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— 0,1 g glicerofosfat de sodiu se calcinează; se degajează vapori iritanți de acroleină. Reziduu se dizolvă în 3 ml acid nitric 250 g/l (R),

se adaugă 3 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R) și se încălzește; se formează un precipitat galben.

— La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml clorură de calciu 200 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede sau să fie cel mult opalescentă. Prin încălzirea acestei soluții la fierbere se formează un precipitat abundent, alb, care se redizolvă parțial prin răcire.

— 50 mg glicerofosfat de sodiu umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Alcalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția se colorează în roz. Se adaugă 1,5 ml acid clorhidric 0,1 mol/l; soluția trebuie să devină incoloră.

Arsen. Cel mult 0,0005%.

1,0 g glicerofosfat de sodiu se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen — Procedeu II” (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R) și 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,003%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Fosfați. Cel mult 0,2%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul limitei de fosfați” (IX.C.13) luând în lucru 1 ml soluție A și 2 ml soluție-etalon (0,2 mg ion fosfat).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Reziduu prin calcinare: 41,0 — 43,0%.

1 g glicerofosfat de sodiu se calcinează până la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g glicerofosfat de sodiu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l până la colorație galben-portocalie.

1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l corespunde la 0,03061 g $\text{C}_3\text{H}_7\text{Na}_2\text{O}_6\text{P} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Remineralizant.

NATRII HYDROGENOCARBONAS

Hidrogenocarbonat de sodiu

NaHCO_3 M_r 84,01

Sinonim: bicarbonat de sodiu

Hidrogenocarbonatul de sodiu conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% NaHCO_3 .

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat și leșetic (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 12 ml apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g hidrogenocarbonat de sodiu se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— 10 ml soluție A se încălzesc la fierbere; se degajează dioxid de carbon care tulbură hidroxidul de bariu-soluție (R).

— La 10 ml soluție A se adaugă 0,15 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția rămâne neschimbată sau se colorează în slab roz. Prin agitare și încălzire la fierbere colorația se intensifică.

— Hidrogenocarbonatul de sodiu umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescentă și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră (IX.C.2).

Aluminiu, calciu și substanțe insolubile. Cel mult 0,01%.

La 10 g hidrogenocarbonat de sodiu se adaugă 50 ml apă și 20 ml amoniac 100 g/l (R), se încălzește la fierbere și se filtrează printr-un filtru cu porii fini. Filtrul cu reziduul se spală cu apă, se introduce într-un creuzet de porțelan în prealabil cîntărit, se usucă la 105 °C și se calcinează pînă la masă constantă.

Amoniu. La 1,0 g hidrogenocarbonat de sodiu se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (T).

Arsen. 1,0 g hidrogenocarbonat de sodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Carbonați. Soluția A proaspăt preparată nu trebuie să aibă un pH mai mare de 8,6.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfati. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfati (IX.C.13).

Dezare. 2 g hidrogenocarbonat de sodiu se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 1 mol/l pînă la colorație portocalie.

1 ml acid clorhidric 1 mol/l corespunde la 0,08401 g NaHCO_3 .

Conservare. În recipiente bine închise.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiacid; alcalinizant sistemic.

NATRII IODIDUM

Iodură de sodiu

NaI M_r 149,9

Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% NaI raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat și slab amar (IX.B); higroscopică.

La aer și la lumină se colorează.

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, ușor solubilă în alcool și glicerol (IX.C.1).

Soluția A. 10,0 g iodură de sodiu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric (R), 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R), 2 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în violet.

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat galben, cazeos, insolubil în amoniac concentrat (R).

— Iodura de sodiu colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră.

Arsen. 1,0 g iodură de sodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 15 min.

Cianuri. La 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,25 ml sulfat de fer (II)-soluție (R), 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și se încălzește la fierbere. După răcire se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R) și se adaugă 1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l; amestecul nu trebuie să se coloreze în albastru.

Fer. Cel mult 0,006%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Iodați. La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml amidon-soluție (I) și 0,25 ml acid sulfuric 100 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație albastră timp de 30 s.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitrați, nitriți, amoniu. La 1,0 g iodură de sodiu se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,5 g zinc pulbere (R) și 0,5 g fer (R); se acoperă eprubeta cu un tampon de vată peste care se așează o hîrtie de turnesol roșie (I) umectată și se încălzește timp de 15 min pe baia de apă; hîrtia de turnesol roșie (I) nu trebuie să se coloreze în albastru.

Sulfați. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Potasiu. La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml hexanitrocobaltat (III) de sodiu-soluție (R); soluția nu trebuie să se tulbure timp de 2 min.

Tiosulfați, sulfiți. La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml amidon-soluție (I) și 0,05 ml iod 0,05 mol/l; trebuie să apară o colorație albastră.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g iodură de sodiu se usucă la 120 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g iodură de sodiu se dizolvă în 10 ml apă, într-un flacon cu dop rotat, se adaugă 35 ml acid clorhidric (R), 5 ml cloroform (R) și se titrează cu iodat de potasiu 0,05 mol/l adăugat picătură cu picătură, agitînd pînă la decolorarea stratului cloroformic. Se lasă în repaus timp de 5 min și dacă colorația reapare se continuă titrarea pînă la decolorarea stratului cloroformic.

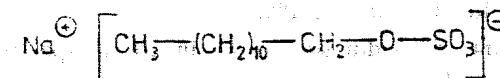
1 ml iodat de potasiu 0,05 mol/l corespunde la 0,01499 g NaI.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Expectorant; folosit în tratamentul tireopatiilor.

NATRII LAURYSULFAS

Laurilsulfat de sodiu



Sinonim: dodecilsulfat de sodiu

Laurilsulfatul de sodiu este un amestec de alchilsulfați de sodiu, constituit în cea mai mare parte din laurilsulfat de sodiu ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_4\text{S}$ M_r 288,4).

Descriere. Pulbere sau cristale albe pînă la alb-gălbui, cu miros slab caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă cu formarea unei soluții opalescente, puțin solubil în alcool (IX.C.1).

Identificare

— 0,1 g laurilsulfat de sodiu se agită cu 10 ml apă; se formează o spumă abundentă. La 0,1 ml soluție se adaugă 0,1 ml albastru de metilen (R) 1 g/l, 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 2 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în albastru.

— 10 mg laurilsulfat de sodiu se încălzesc cu 10 ml alcool (R) pe baia de apă. Se filtrează fierbinte prin hîrtie de filtru cu porii fini și, după evaporarea alcoolului, la reziduul obținut se adaugă 8 ml apă și 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R). Soluția se concentrează la jumătate, iar după răcire și filtrare, se adaugă 1 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

— 0,1 g laurilsulfat de sodiu se calcinează. Reziduul obținut la calcinare și umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. La 0,25 g laurilsulfat de sodiu se adaugă 10 ml alcool (R) și se încălzește la fierbere pe baia de apă; se răcește și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. Soluția filtrată trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,20 ml cobalt-E.c., 0,20 ml cupru-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Alcalinitate. 1,0 g laurilsulfat de sodiu se dizolvă în 100 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,1 ml roșu de fenol-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,1 mol/l. Trebuie să se folosească cel mult 0,6 ml acid clorhidric 0,1 mol/l.

Alcooli neesterificați. Cel mult 4,0%.

10,0 g laurilsulfat de sodiu se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 100 ml alcool (R), se agită și se extrage de trei ori cu cîte 50 ml eter de petrol (R). Extractele eterice reunite se spală de trei ori cu cîte 50 ml apă și

se filtrează pe sulfat de sodiu anhidru (R). Solventul se distilează pe baia de apă, iar reziduul se usucă la 105 °C timp de 15 min.

Arsen. 0,20 g laurilsulfat de sodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Clorură de sodiu. Cel mult 3,4%.

0,5 g laurilsulfat de sodiu se dizolvă în 10 ml apă, se neutralizează cu acid nitric 100 g/l (R) la hîrtia de turnesol roșie (I), se adaugă cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,005844 g NaCl.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

0,5 g laurilsulfat de sodiu se calcinează cu acid sulfuric (R). Rezi- duul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul li- mitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfat de sodiu. Cel mult 8,0%.

1 g laurilsulfat de sodiu se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 100 ml alcool (R) și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 2 h. Se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄; reziduul se dizolvă în 150 ml apă și se adaugă 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R). Soluția obținută se încălzește la fierbere și se adaugă 25 ml clorură de bariu 50 g/l (R). După un repaus de 24 h precipitatul se separă și se spală pînă nu mai dă reacția cu nitrat de ar- gint 20 g/l (R), se usucă și se calcinează la 600 °C pînă la masă constantă.

1 g sulfat de bariu corespunde la 0,6086 g Na₂SO₄.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,2 g laurilsulfat de sodiu se usucă pe pentoxid de fosfor (R), în vid, timp de 24 h (IX.C.15).

Alcooli totali. Cel puțin 59,0%.

1,0 g laurilsulfat de sodiu se dizolvă în 30 ml apă, se adaugă 10 ml acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 4 h. Se răcește și se extrage de două ori cu cîte 75 ml eter (R). Extractele eterice reunite se filtrează pe sulfat de sodiu anhidru (R) și solventul se disti- lează pe baia de apă. Reziiduul obținut se usucă la 105 °C timp de 30 min.

Conservare. În recipiente bine închise.

NATRII NITRIS

Nitrit de sodiu

NaNO₂

M_r 69,00

Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% NaNO₂.

Descriere. Cristale sau bastonașe albe sau slab gălbui, fără miros cu gust slab sărat (IX.B); higroscopice.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, greu solubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g nitrit de sodiu se amestecă cu 1,0 g clorură de amo- niu (R) și 5 ml apă și se evaporă la siccitate pe baia de apă, într-o capsulă de porțelan. Se adaugă 5 ml apă și se evaporă din nou; reziduul se di- zolvă în 18 ml apă și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— 50 mg nitrit de sodiu se dizolvă în 3 ml apă, se adaugă 0,1 ml iodură de potasiu-soluție (R), 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,5 ml amidon-soluție (I); amestecul se colorează în albastru.

— La 0,2 g nitrit de sodiu se adaugă 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R); se degajează vapori galben-bruni.

— Nitritul de sodiu colorează flacăra în galben.

Arsen. 1,0 g nitrit de sodiu se amestecă cu 5 ml acid sulfuric 100 g/l (R), într-o capsulă de porțelan. Se încălzește ușor pe baia de nisip și se adaugă treptat încă 2 — 3 ml acid sulfuric 100 g/l (R) pînă la încetarea degajării vaporilor bruni. Amestecul se evaporă la siccitate sub nișă și, după răcire, la reziduu se adaugă 5 ml acid clorhidric (R). Amestecul nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clor- hidric (R) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,04%.

50 mg nitrit de sodiu se dizolvă în 3 ml apă, se adaugă 1 ml acid nitric 100 g/l (R) și se încălzește sub nișă, pînă la îndepărtarea vaporilor bruni. După răcire se diluează cu apă la 10 ml. Amestecul obținut se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml solu- ție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Dozare. 0,5 g nitrit de sodiu se dizolvă în 20 ml apă și se comple- tează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. La 10 ml soluție

se adaugă 15 ml sulfacetamidă sodică 0,1 mol/l, 2 g bromură de potasiu (*R*) și, sub agitare continuă, treptat și în foarte mici porțiuni, 10 ml acid clorhidric 1 mol/l. Se adaugă 0,15 ml galben de metanil-soluție (*I*) sau tropeolină 00-soluție (*I*) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galbenă.

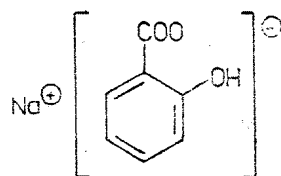
1 ml sulfacetamidă sodică 0,1 mol/l corespunde la 0,0069 g NaNO_2 .

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Vasodilatator; antidot în intoxicația cu cianuri.

NATRII SALICYLAS

Salicilat de sodiu



$\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$

M_r 160,1

Salicilatul de sodiu este 2-hidroxi-benzoat de sodiu. Conține cel puțin 99,5% și cel mult 100,5% $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină sau lamele mici, albe, fără miros, cu gust dulceag și sărat (IX.B).

La lumină se colorează.

Solubilitate. Solubil în 1 ml apă, 5 ml glicerol, 10 ml alcool, foarte greu solubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 6,0 g salicilat de sodiu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 60 ml.

Identificare

— 0,1 ml soluție A se diluează cu 10 ml apă și se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*); apare o colorație violetă.

— 5 ml soluție A se acidulează cu 1 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, care, după separare, spălare cu apă și uscare mai întâi între hîrtii de filtru și apoi într-un exsicator cu acid sulfuric (*R*), se topește la 156 – 159 °C.

— Prin calcinarea salicilatului de sodiu se degajează un miros caracteristic de fenol și se obține un reziduu, care umețat cu acid clorhidric 100 g/l (*R*) produce efervescență și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (*I*); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz; trebuie să se folosească cel mult 0,10 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Cloruri. Cel mult 0,004%.

4,0 g salicilat de sodiu se dizolvă în 30 ml apă, se adaugă 10 ml acid nitric 250 g/l (*R*), se agită și se filtrează; 5 ml filtrat completat cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,0005%.

10 ml din filtratul obținut la „Cloruri” se compară cu 0,5 ml soluție-etalon acidulată cu 0,5 ml acid nitric 100 g/l (*R*) și completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion fer), după adăugarea în ambele soluții a câte 0,25 ml tiocianat de amoniu 50 g/l (*R*).

Metale grele. 30 ml soluție A se acidulează cu 2 ml acid clorhidric (*R*) și se filtrează. 5 ml filtrat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfai. Cel mult 0,02%.

5 ml din filtratul obținut la „Metale grele” completat cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,50 g salicilat de sodiu se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (*R*); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

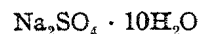
1 g salicilat de sodiu se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g salicilat de sodiu se dizolvă în 20 ml metanol (*R*), se adaugă albastru de timol în metanol (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație roz.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01601 g $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic; antipiretic; antiinflamator; uricosuric.

NATRII SULFAS**Sulfat de sodiu**

M. 322,2

Conține cel puțin 99,0% și cel mult 106,0% $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Cristale incoloro, transparente, fără miros, cu gust sărat și slab amar (IX.B).

La aproximativ 33 °C se dizolvă parțial în apa de cristalizare; la aer pierde apa de cristalizare și se transformă în pulbere.

Solubilitate. Solubil în 13 ml apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluți A. 5,0 g sulfat de sodiu se dizolvă în 30 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

— Sulfatul de sodiu umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. 1,0 g sulfat de sodiu se dizolvă în 3 ml apă; soluția nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu. Cel mult 0,04%.

2,5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

1 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

2,0 g sulfat de sodiu se dizolvă în 5 ml apă, se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitriți, sulfiți, tiosulfați. La 5 ml soluție A completată cu apă la 40 ml se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,05 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l; soluția nu trebuie să se decoloreze timp de 5 min.

Săruri de amoniu. 1,0 g sulfat de sodiu se triturează cu 2 g oxid de calciu (R), se introduce într-o eprubetă, se umectează cu 0,25 ml apă și se încălzește; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Pierdere prin uscare: 53,0 — 56,0%.

1 g sulfat de sodiu se usucă la 30 °C timp de 1 h, apoi la 130 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

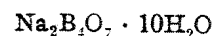
Dozare. 0,5 g sulfat de sodiu se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 1 ml acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere. Se adaugă, în mici porțiuni și sub agitare, 10 ml clorură de bariu 50 g/l (R) încălzită la aproximativ 70 °C, se încălzește pe baia de apă timp de 30 min și se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄ în prealabil cîntărit. Precipitatul se spală cu apă încălzită la aproximativ 70 °C pînă la îndepărtarea ionului clorură, apoi cu alcool (R) și cu eter (R) și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

1 g sulfat de bariu corespunde la 1,380 g $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Cînd se prescrie „sulfat de sodiu“ în amestec cu alte pulberi se eliberează „sulfat de sodiu anhidru (R)“ (*Natrii sulfas anhydricus*) în cantități corespunzătoare.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Laxativ; purgativ; coleretic.

NATRII TETRABORAS**Tetraborat de sodiu**

M. 381,4

Sinonim: borax

Tetraboratul de sodiu conține cel puțin 99,0% și cel mult 103,0% $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Cristale incoloro, transparente sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust sărat și leșietic (IX.B); eflorescente.

Prin încălzire, substanța se dizolvă în apa de cristalizare, apoi se umflă și pierde apa; la temperatură mai înaltă se topește și după răcire formează o masă sticloasă, incoloră.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă la fierbere, solubil în 1,5 ml glicerol și în 20 ml apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția apoasă are reacție alcalină.

Soluția A. 2,5 g tetraborat de sodiu se dizolvă în 40 ml apă prin încălzire pe baia de apă și după răcire se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 0,2 g tetraborat de sodiu se adaugă 0,15 ml acid sulfuric (R), 3 ml alcool (R) și se aprinde; alcoolul arde cu flacăra verde.

— 1 ml soluție A se acidulează cu 0,05 ml acid clorhidric (R); soluția colorează hîrtia de Curcuma (I) în brun-roșiatic. Culoarea se intensifică după uscarea hîrtiei. Se umectează hîrtia cu amoniac concentrat (R); colorația devine negru-verzuie.

— Tetraboratul de sodiu colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Arsen. 0,5 g tetraborat de sodiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Carbonați. La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R); nu trebuie să se producă efervescență.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,006%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfai. Cel mult 0,05%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe oxidante. La 10 ml soluție A se adaugă 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 0,1 ml iodură de potasiu-soluție (R) și 1 ml amidon-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze timp de 5 min.

Dozare. 2 g tetraborat de sodiu se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 0,2 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la colorație portocalie.

1 ml acid clorhidric 0,5 mol/l corespunde la 0,09535 g $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

NATRII THIOSULFAS

Tiosulfat de sodiu



M_r 248,2

Conține cel puțin 98,5% și cel mult 102,0% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Cristale incolor, transparente, fără miros, cu gust sărat și amar (IX.B); eflorescente.

Se dizolvă în apa de cristalizare la aproximativ 50 °C.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 4,0 g tiosulfat de sodiu se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 40 ml.

Soluția B. La 1,0 g tiosulfat de sodiu se adaugă 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R); amestecul se evaporă la siccitate pe baia de apă. La reziduu obținut se adaugă 50 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 3 min și se filtrează; după răcire soluția filtrată se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția se tulbură, se separă sulf și se degajează dioxid de sulf, cu miros înțepător.

— La 2 ml soluție A se adaugă 4 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb care se colorează în galben, apoi treptat devine brun și negru.

— Tiosulfatul de sodiu colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alecalinitate. 5 ml soluție A se diluează la 20 ml cu apă proaspăt fiartă și răcită și se adaugă 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Arsen, seleniu. La 1,0 g tiosulfat de sodiu se adaugă 3 ml acid nitric 250 g/l (R) și 3 ml apă, într-o capsulă de porțelan și amestecul se evaporă, la siccitate pe baia de apă, sub nișă. La reziduu se adaugă 5 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 20 min, iar după răcire se filtrează. La filtrat se adaugă 5 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) și se ține în baia de apă timp de 15 min; nu trebuie să apară o colorație brună sau roșie sau să se formeze un precipitat (IX.C.13).

Calciu. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

La 5 ml soluție A se adaugă 3 ml acid nitric 250 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă, sub nișă. Reziduul se dizolvă prin agitare în 20 ml apă și se filtrează; soluția filtrată se completează la 25 ml prin spălarea filtrului cu apă; 10 ml filtrat se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. 10 ml soluție B nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție B nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfii, sulfati. La 0,25 ml soluție A se adaugă iod 0,05 mol/l până la colorație slab gălbuie; soluția nu trebuie să fie acidă la hîrtia de turnesol albastră (I). Se adaugă 1 ml nitrat de bariu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Sulfuri. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml nitrat de argint 0,1 mol/l; nu trebuie să se formeze imediat un precipitat negru.

Dozare. 0,5 g tiosulfat de sodiu se dizolvă în 25 ml apă, se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,02482 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antialergic.

NEOMYCINI SULFAS

Sulfat de neomicină

$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{13} \cdot 3\text{H}_2\text{SO}_4$ M_r 908,9

Sulfatul de neomicină este un amestec de sulfati de diferite substanțe obținute din tulpini selecționate de *Streptomyces fradiae*. Conține cel puțin 27,0% și cel mult 31,0% sulfat raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 650 U.I. neomicină ($\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{13}$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, fără miros sau practic fără miros (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, foarte greu solubil în alcool, practic insolubil în acetona, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g sulfat de neomicină se dizolvă în 40 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— 10 mg sulfat de neomicină se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 0,1 ml piridină (R), 2 ml soluție de ninhidrină (R) 1 g/l în 1-butanol (R) și se

încălzește în baia de apă, la 65—70 °C timp de 10 min; apare o colorație violetă.

— 1 ml soluție A se diluează cu 3 ml apă, se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ [până la $+58^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,20 ml cobalt-E.c., 0,20 ml cupru-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 5,0 — 7,5 (soluția A) (IX.C.22).

Neamină. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel H (R).

Pregătirea plăcii. Pe placa cromatografică (10 × 20 cm) se aplică o suspensie omogenă, preparată din 2 g silicagel H (R) și 4 ml apă. Placa se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 1 h.

Developant: acetat de amoniu (R) 38,5 g/l (soluție proaspăt preparată)-acid sulfuric 100 g/l (R) (99 : 1).

Soluții de aplicat:

Soluția a: sulfat de neomicină 2,0% m/V în apă;

Soluția b: sulfat de neamină (s.r.) 0,020% m/V în apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 1 μl soluție a (20 μg sulfat de neomicină);

b: 1 μl soluție b (0,2 μg sulfat de neamină - s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant și se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start. Se scoate, se ține în etuvă la 105 °C timp de 10 min și se pulverizează uniform cu o soluție de hipoclorit de sodiu (R), cu o concentrație de 0,5% m/m clor activ.

Placa cromatografică se usucă într-un curent de aer rece timp de 10 min, se pulverizează uniform cu iodură de potasiu (R) 5 g/l în amidon-soluție (I) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pată principală, corespunzătoare sulfatului de neomicină, mai apare o altă pată, mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 6,0%.

0,5 g sulfat de neomicină se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

0,5 g sulfat de neomicină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține sulfat de neomicină 0,3 mg/ml în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă.

Sterilitate. Sulfatul de neomicină trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Sulfat. 1 g sulfat de neomicină se dizolvă în 200 ml apă, se adaugă 3 ml acid clorhidric (R), 15 ml clorură de bariu (R) 100 g/l și se fierbe în baia de apă timp de 4 h, agitând din când în când. Precipitatul se separă, se spală cu apă și se calcinează pînă la masă constantă.

1 g reziduu corespunde la 0,4116 g sulfat.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

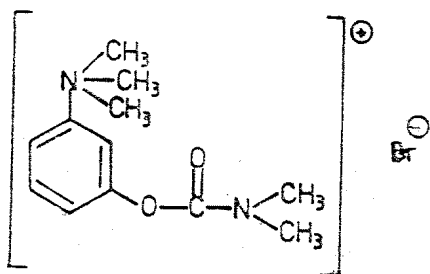
Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

Observație. Sterilitatea se determină numai în cazul sulfatului de neomicină care se folosește la obținerea preparatelor sterile.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

NEOSTIGMINI BROMIDUM

Bromură de neostigmină



$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$

M_r 303,2

Sinonim: neozerină

Bromura de neostigmină este bromură de 3-(dimetilcarbamoloxifenil)-N,N,N-trimetilamoniu. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B); higroscopică.

Se topește la aproximativ 170 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, ușor solubilă în alcool și cloroform, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g bromură de neostigmină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu bromură de neostigmină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,02% m/V în acid sulfuric 1 mol/l prezintă două maxime: la 260 nm și la 266 nm (IX.C.24.1).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,2 g hidroxid de sodiu (R) și se încălzește la fierbere cu precauție; se degajează vapori de dimetilamină care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I). După răcire, se adaugă un amestec proaspăt preparat din 1 ml acid sulfanilic 10 g/l (R) și 0,05 ml nitrit de sodiu-soluție (R); apare o colorație roșie.

— 0,5 ml soluție A se diluează cu 2 ml apă, se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 1 ml cloroform (R), 0,1 ml cloramina B 50 g/l (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în galben.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I). Soluția trebuie să rămână incoloră. Se adaugă 0,3 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Sulfați. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Bromură de 3-hidroxifenil-trimetilamoniu. 0,5 g bromură de neostigmină se dizolvă în 5 ml cloroform (R); soluția trebuie să fie limpede.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,0%.

0,2 g bromură de neostigmină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g bromură de neostigmină se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g bromură de neostigmină se dizolvă în 30 ml cloroform (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03032 g $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Colinergic, folosit în tratamentul miasteniei gravis și pentru antagonizarea curarizantelor antidepolarizante.

NIAOULI AETHEROLEUM

Ulei volatil de Niaouli

Sinonim: gomenol

Ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din frunzele proaspete ale arborelui *Melaleuca viridiflora Solander (Myrtaceae)*.

Uleiul volatil de Niaouli trebuie să corespundă prevederilor de la „Aetherolea” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 45,0% m/m 1,8-cineol (eucaliptol) ($C_{10}H_{18}O$).

Descriere. Lichid incolor sau gălbui cu miros pronunțat de eucaliptol și gust aromat, răcoritor și amar.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: toluen (R)-acetat de etil (R) (90:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: ulei volatil de Niaouli 0,3% V/V în alcool (R);

Soluția b: 1,8-cineol (s.r.) 0,2% V/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a;

b: 10 μl soluție b (0,02 μl 1,8-cineol-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei, apoi în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatograma examinată la lumina zilei, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată de culoare violacee sau brun-violacee, cu același Rf, de aproximativ 0,65, cu al petei 1,8-cineolului (s.r.) din dreptul punctului b; această pată prezintă pe cromatograma examinată în lumina ultravioletă la 366 nm, o fluorescență brun-roșcată.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, mai pot să apară și alte pete.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,910 - 0,925$ (IX.C.3).

Putere rotatorie: $\alpha_D^{20} = -3,3^\circ$ până la $+1^\circ$ (IX.C.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,466 - 1,471$ (IX.C.5.6).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de Niaouli se agită cu 1 ml alcool (R) sau cu 3 ml alcool diluat (R); soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

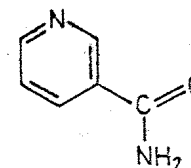
Fenoli. 2 ml ulei volatil de Niaouli se agită cu 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), într-o eprubetă gradată de 10 ml; volumul de ulei nu trebuie să scadă.

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la *Eucalypti aetheroleum*.

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic al căilor respiratorii.

NICOTINAMIDUM

Nicotinamidă



$C_6H_6N_2O$

M_r 122,1

Sinonim: vitamina PP

Nicotinamida este 3-piridincarboxiamidă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_6H_6N_2O$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incolor sau pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool și apă, solubilă în glicerol, greu solubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g nicotinamidă se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu nicotinamidă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 20 mg nicotinamidă se adaugă 1 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se încălzește; se percepe un miros caracteristic de piridină.

— La 2 ml soluție A se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I) (deosebiră de acid nicotinic).

— Soluția alcalină de mai sus, după răcire, se neutralizează la fenolftaleină-soluție (I) cu acid sulfuric 100 g/l (R) și se adaugă 0,25 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); se formează un precipitat albastru.

Punct de topire: 128 – 132 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fier-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,0 – 8,0 (soluția A) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor unei soluții 0,002% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită, determinate la 245 nm și la 262 nm trebuie să fie cuprins între 0,63 și 0,67 (IX.C.24.1).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfai. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,2 g nicotinamidă se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 0,10 ml fier-E.c. și apă a 5 ml (IX.C.14).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-alcool absolut (R)-apă (48 : 45 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: nicotinamidă 12,0% m/V într-un amestec de volume egale de alcool diluat (R) și apă;

Soluția b: nicotinamidă 0,030% m/V într-un amestec de volume egale de alcool diluat (R) și apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (600 μg nicotinamidă);

b: 5 μl soluție b (1,5 μg nicotinamidă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare nicotinamidei, mai apar și alte pete, suma acestora

nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g nicotinamidă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu la calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g nicotinamidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g nicotinamidă se dizolvă în 10 ml acid acetic anhidru (R) prin încălzire la aproximativ 50 °C, în baia de apă. După răcire se adaugă 5 ml anhidridă acetică (R), 20 ml benzen (R), 0,05 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastru-verzuie.

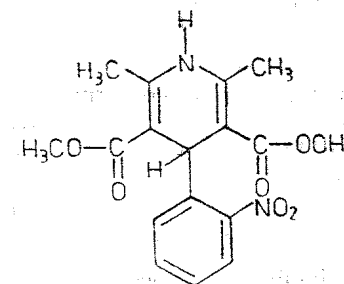
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01221 g C₆H₆N₂O.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antipelagros, preventiv și curativ; vasodilatator.

NIFEDIPINUM

Nifedipină



C₁₇H₁₈N₂O₆

M_r 346,3

Nifedipina este diesterul metilic al acidului 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridincarboxilic. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% C₁₇H₁₈N₂O₆ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere galbenă, fără miros (IX.B).

Observație. Nifedipina este fotosensibilă, mai ales în soluție. Sub acțiunea luminii suferă o transpoziție intramoleculară trecînd în nitrozo-

derivați. Determinările fizico-chimice trebuie efectuate imediat după prepararea soluțiilor și ferit de lumină.

Solubilitate. Solubilă în acetonă și cloroform, puțin solubilă în alcool și metanol, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. La 0,5 g nifedipină se adaugă 30 ml apă și se ține în baia de apă la 65 – 70 °C timp de 10 min, agitând din când în când. După răcire se filtrează și soluția filtrată se completează la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0025% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 235 nm și un platou între 350 și 355 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg nifedipină se dizolvă în 10 ml amestec format din 5 ml metanol (R) și 5 ml acid clorhidric 250 g/l (R), se adaugă 0,5 g zinc granule (R), se lasă în repaus timp de 5 min, apoi se filtrează. La filtrat se adaugă 5 ml nitrit de sodiu-soluție (R), iar după 2 min, 2 ml sulfamat de amoniu (R) 50 g/l și se agită energic. Se adaugă 2 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (R) 50 g/l; apare o colorație roșu-intens.

Punct de topire: 171 – 175 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția 10% m/V în acetonă (R) trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Absorbția luminii: Raportul absorbanțelor soluției folosite la „Dozare”, determinate la 350 nm și la 280 nm trebuie să fie cuprins între 1,48 și 1,65 (IX.C.24.1).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimie. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel HF₂₅₄ (R).

Developant: eter diizopropilic (R).

Soluții de aplicat:

Soluția a: nifedipină 5,0% m/V în cloroform (R);

Soluția b: diester metilic al acidului 2,6-dimetil-4-(2-nitrozofenil)-3,5-piridincarboxilic (s.r.) 0,010% m/V în cloroform (R) (derivat nitrozofenilpiridinic);

Soluția c: diester metilic al acidului 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridincarboxilic (s.r.) 0,010% m/V în cloroform (R) (derivat nitrofenilpiridinic).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (500 μg nifedipină);

b: 10 μl soluție b (1 μg derivat nitrozofenilpiridinic);

c: 10 μl soluție c (1 μg derivat nitrofenilpiridinic).

În timpul dezvoltării, vasul cromatografic trebuie păstrat la întuneric.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare nifedipinei, mai pot să apară cel mult două pete, cu același R_f cu al petelor corespunzătoare derivatului nitrozofenilpiridinic și respectiv nitrofenilpiridinic, din dreptul punctelor b și c. Mărimea și intensitatea acestor pete nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petelor corespunzătoare celor doi derivați din dreptul punctelor b și c.

Titrare cu acid percloric. 2 g nifedipină se dizolvă în 100 ml acid acetic anhidru (R) și se titrează potențiometric cu acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru, folosind electrozi de platină și calomel saturat (IX.C.23).

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Trebuie să se folosească cel mult 0,25 ml acid percloric 0,05 mol/l în acid acetic anhidru pentru fiecare gram de nifedipină.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g nifedipină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g nifedipină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

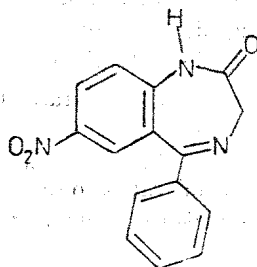
Dozare. 0,125 g nifedipină se dizolvă în 50 ml metanol (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu metanol (R) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 350 nm.

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 350 \text{ nm} = 140.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*
Aceiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos; antihipertensiv.

NITRAZEPAMUM

Nitrazepam

C₁₅H₁₁N₃O₃M_r 281,3

Nitrazepamul este 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% C₁₅H₁₁N₃O₃ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în acetonă, puțin solubil în cloroform și metanol, foarte puțin solubil în alcool, greu solubil în eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu nitrazepam (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în metanol (R) prezintă două maxime: la 258 nm și la 308 nm (IX.C.24.1).

— 10 mg nitrazepam se dizolvă în 1 ml metanol (R) și se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație galben-intens.

— La 50 mg nitrazepam se adaugă 5 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și se încălzește la fierbere. După răcire se adaugă 1 ml nitrit de sodiu (R) 1 g/l și se lasă în repaus timp de 3 min. Se adaugă 1 ml acid sulfamic-soluție (R) și după 3 min, 1 ml diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (R) 1 g/l; apare o colorație roșu-violetă.

— Punct de topire: 226 – 230 °C (IX.C.10).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

0,2 g nitrazepam se agită cu 10 ml apă timp de 2 min și se filtrează. 5 ml soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,005%.

0,5 g nitrazepam se calcinează cu acid sulfuric (R); reziduul, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitei de fer în substanțe organice“ (IX.G.13), se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion fer).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimie. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: nitrometan (R)-acetat de etil (R) (85 : 15).

Soluții de aplicat:

Soluția a: nitrazepam 1,0% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția b: nitrazepam 0,0050% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg nitrazepam);

b: 10 μl soluție b (0,5 μg nitrazepam).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare nitrazepamului, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g nitrazepam se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g nitrazepam se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g nitrazepam se dizolvă în 30 ml anhidridă acetică (R), se adaugă galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație roșu-violetă.

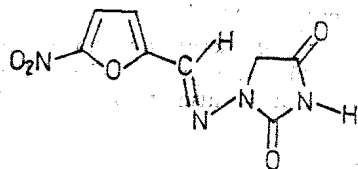
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02813 g C₁₅H₁₁N₃O₃.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Hipnotic; anticonvulsivant.

NITROFURANTOINUM

Nitrofurantoină

C₈H₆N₄O₅M_r 238,2

Nitrofurantoina este 1-(5-nitrofurfurilidenamino)-2,4-imidazolidindionă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% C₈H₆N₄O₅ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale sau pulbere fină, de culoare galbenă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în 16 ml dimetilformamidă, puțin solubilă în acetonă, foarte greu solubilă în alcool și apă, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C1).

Soluția A. La 0,5 g nitrofurantoină se adaugă 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se agită energic timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 25 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției folosite la „Dozare” prezintă două maxime în intervalul 220 — 400 nm: la 266 nm și la 367 nm (IX.C.24.1).

— 10 mg nitrofurantoină se dizolvă în 10 ml dimetilformamidă (R). La 1 ml din această soluție se adaugă 1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool; apare o colorație brună.

— 10 mg nitrofurantoină se dizolvă în 1 ml dimetilformamidă (R), se adaugă 2 ml apă, 0,3 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R), 0,2 ml piridină (R) și se agită cu 3 ml cloroform (R); stratul cloroformic se colorează în verde.

Aspectul soluției. 0,10 g nitrofurantoină trebuie să se dizolve în 5 ml dimetilformamidă (R), la 20 °C, în 3 min; soluția obținută trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor soluției folosite la „Dozare”, determinate la 266 nm și la 367 nm trebuie să fie cuprins între 1,36 și 1,42 (IX.C.24.1). (Determinarea se efectuează ferit de lumină).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfazi. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități solubile în eter. Cel mult 1,0%.

La 0,5 g nitrofurantoină se adaugă 50 ml eter (R), într-un flacon cu dop rotat și se lasă în repaus timp de 30 min, agitând din când în când, apoi se filtrează într-o capsulă de sticlă în prealabil cântărită. Eterul se îndepărtează, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Develoant: nitrometan (R)-metanol (R) (90:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: nitrofurantoină 2,50% m/V în dimetilformamidă (R) și acetonă (R) (se dizolvă 0,25 g nitrofurantoină în 4 ml dimetilformamidă R și se completează cu acetonă R la 10 ml);

Soluția b: nitrofurantoină 0,0250% m/V în dimetilformamidă R și acetonă (R) (obținută prin diluarea soluției „a” cu acetonă R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (250 μg nitrofurantoină);

b: 10 μl soluție b (2,5 μg nitrofurantoină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu develoant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, apoi se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 5 min și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm. Placa cromatografică se pulverizează uniform cu clorhidrat de fenilhidrazină-soluție (R), se ține din nou în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, la examinare în lumina ultravioletă sau la lumina zilei, pe lângă pata principală, corespunzătoare nitrofurantoinii, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g nitrofurantoină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g nitrofurantoină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g nitrofurantoină se dizolvă în 50 ml dimetilformamidă (R) și se completează cu apă la 1000 ml, într-un balon cotat. 10 ml din această soluție se diluează la 100 ml, într-un balon cotat cu o soluție care conține 1,8 g acetat de sodiu (R), 0,14 ml acid acetic (R) și apă la 90 ml.

Se determină absorbanta soluției la 367 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție care conține 0,5 ml dimetilformamidă (R), 1,8 g acetat de sodiu (R), 0,14 ml acid acetic (R) și apă la 100 ml.

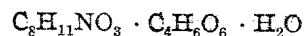
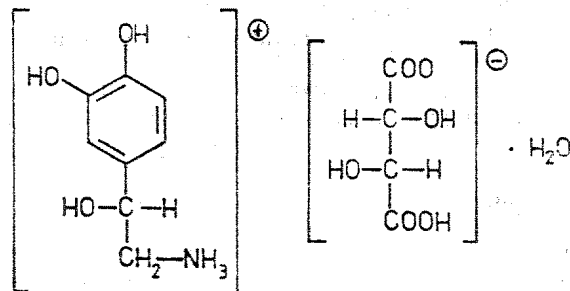
$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 367 \text{ nm} = 765.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antimicrobian urinar.

NOREPINEFRINI HYDROGENOTARTRAS

Hidrogenotartrat de norepinefrină



M_r 337,3

Sinonime: hidrogenotartrat de levarterenol, hidrogenotartrat de noradrenalină

Hidrogenotartratul de norepinefrină este (2R, 3R)-hidrogenotartrat de (R)-2-amino-1-(3,4-dihidroxifenil) etanol cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,5% $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină albă, sau aproape albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

La aer și la lumină își schimbă culoarea treptat pînă devine brună.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,25 g hidrogenotartrat de norepinefrină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotate.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 279 nm (IX.C.24.1).

— 0,1 ml soluție A se diluează cu 2 ml apă și se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde.

— 0,2 ml soluție A se diluează cu 10 ml apă, se adaugă 1 ml iod 0,05 mol/l, se lasă în repaus timp de 5 min și se adaugă 2 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze cel mult în slab roz pînă la slab violet (deosebire de epinefrină și izoprenalină care dau o colorație intensă roșu-brună sau violetă).

— 0,2 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă și se adaugă un amestec format din 3 ml piridină (R) și 1 ml acid acetic anhidru (R); apare o colorație verde-smarald.

Punct de topire: 100 — 104 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ pînă la -13° (soluția A; raportat la substanța anhidră) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml trebuie fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,05 ml cupru-E.c., 0,10 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

pH = 3,5 — 5,0 (1,0% m/V) (IX.C.22).

Noradrenalonă. 4 ml soluție A se diluează cu acid clorhidric 0,01 mol/l la 100 ml, într-un balon cotate. Absorbanta soluției determinată la 310 nm trebuie să fie de cel mult 0,20 (IX.C.24.1).

Apă: 4,5 — 5,8%.

0,5 g hidrogenotartrat de norepinefrină se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g hidrogenotartrat de norepinefrină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g hidrogenotartrat de norepinefrină fin pulverizat se dizolvă în 30 ml acid acetic (R), se adaugă 10 ml dioxan (R), 0,15 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

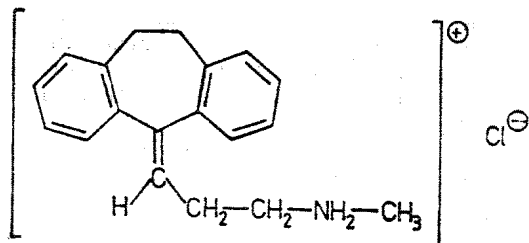
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03373 g $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Adrenergic, folosit ca vasoconstrictor.

NORTRIPTYLINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de nortriptilină


 $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$
 M_r 299,8

Clorhidratul de nortriptilină este clorhidrat de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)-N-metilpropilamină. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau aproape albă, cu miros slab, caracteristic, cu gust amar și arzător, producând pe limbă o senzație de anestezie (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în metanol, solubil în alcool și cloroform, puțin solubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de nortriptilină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 239 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg clorhidrat de nortriptilină se dizolvă în 3 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, se răcește și se adaugă 0,05 ml chinhidronă în metanol (R); soluția se colorează treptat în roșu (deosebire de clorhidrat de amitriptilină).

— 5 mg clorhidrat de nortriptilină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație roșu-portocalie, care dispare la adăugarea de 10 ml apă.

— 50 mg clorhidrat de nortriptilină se dizolvă în 5 ml apă, se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R) și se filtrează; filtratul se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 215 – 220 °C (IX.C.10).

Absorbția luminii. Absorbanța soluției 0,001% m/V în metanol (R) determinată la 239 nm trebuie să fie cuprinsă între 0,47 și 0,49 (IX.C.24.1).

Cetona. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: tetraclorură de carbon (R)-benzen (R) (30 : 70).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de nortriptilină 2,0% m/V în alcool (R);

Soluția b: dibenzo [a,d] ciclohepta-1,4-dien-5-onă (s.r.) 0,0010% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (100 μg clorhidrat de nortriptilină);

b: 5 μl soluție b (0,05 μg dibenzo [a,d] ciclohepta-1,4-dien-5-onă-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer pînă la dispariția mirosului, se pulverizează uniform cu formaldehidă (R) 4%V/V în acid sulfuric (R) și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, apare o pată cu același Rf cu al petei din dreptul punctului b, mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de nortriptilină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de nortriptilină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g clorhidrat de nortriptilină se dizolvă în 30 ml acid acetic (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație albastră.

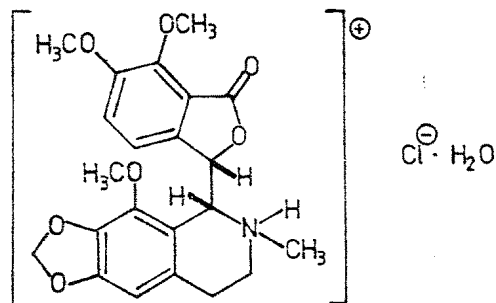
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02998 g $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidepresiv.

NOSCAPINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de noscapină


 $C_{22}H_{23}NO_7 \cdot HCl \cdot H_2O$
M_r 467,9

Sinonim: narcotină

Clorhidratul de noscapină este clorhidrat de (3S)-6,7-dimetoxi-3[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-2-metil-6,7-metilendioxi-1-izo-chinolinil]ftalidă cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{22}H_{23}NO_7 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B); higroscopice.

Solubilitate. Ușor solubil în alcool, apă și cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Din soluțiile apoase, slab acide, în timp poate precipita noscapina bază.

Soluția A. 0,20 g clorhidrat de noscapină se dizolvă în 8 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 10 ml.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,005% m/V în metanol (R) care conține 0,05% V/V amoniac concentrat (R) 35 g/l prezintă două maxime la 291 nm și la 310 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Alți alcaloizi”, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata clorhidratului de noscapină (s.r.) din dreptul punctului b.

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +38,5^\circ$ până la $+44,0^\circ$ (2% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 0,50 g clorhidrat de noscapină se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 0,3 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și se diluează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,02 ml cupru-E.c., 0,05 ml cobalt-E.c., 0,12 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH. Cel puțin 3,0 (soluția A) (IX.C.22).

Săruri anorganice, clorhidrat de codeină, clorhidrat de morfină. 0,10 g clorhidrat de noscapină în prealabil uscat se dizolvă în 1 ml cloroform (R); soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Alți alcaloizi. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: amoniac concentrat (R)-alcool (R)-acetonă (R)-toluen (R) (2 : 6 : 40 : 40).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de noscapină 2,50% m/V în alcool (R);

Soluția b: clorhidrat de noscapină (s.r.) 2,50% m/V în alcool (R);

Soluția c: clorhidrat de noscapină (s.r.) 0,0125% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (250 μg clorhidrat de noscapină);

b: 10 μl soluție b (250 μg clorhidrat de noscapină-s.r.);

c: 10 μl soluție c (1,25 μg clorhidrat de noscapină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer timp de 5 min și apoi în curent de aer până când nu se mai percepe miros de solventi. După evaporarea developantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu și acid tartric-soluție (R) și se examinează imediat la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de noscapină, cu R_f de aproximativ 0,85, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei clorhidratului de noscapină din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare: 3,5 — 6,5%.

0,5 g clorhidrat de noscapină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de noscapină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g clorhidrat de noscapină se dizolvă, prin ușoară încălzire, în 30 ml acid acetic anhidru (R). După răcire se adaugă 6 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R) și se titrează potențiomtric cu acid per-

cloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru, folosind electrozi de sticlă și calomel saturat (IX.C.23).

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,04499 g $C_{22}H_{28}NO_7 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Sepalandum*.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antitusiv.

NYSTATINUM

Nistatină

$C_{47}H_{75}NO_{18}$

M_r 942,1

Nistatina este un amestec de poliene antifungice obținute din anumite tulpini de *Streptomyces noursei*.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 4 400 U.I. nistatină ($C_{47}H_{75}NO_{18}$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere galbenă pînă la galben-cafenie, cu miros slab de cereale (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Greu solubilă în metanol, foarte greu solubilă în alcool și apă, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— 30 mg nistatină se suspendă în 5 ml apă și se adaugă 2 ml molibdofoswolfram de sodiu-soluție (R) (soluția-probă). În paralel, se prepară o soluție-martor din 5 ml apă și 2 ml molibdofoswolfram de sodiu-soluție (R). Ambele amestecuri se lasă în repaus timp de 1 h; colorația verde a soluției-probă trebuie să fie mai intensă decît colorația soluției-martor.

— La 2 mg nistatină se adaugă 0,1 ml acid clorhidric (R); apare o colorație brună.

pH = 6,5 — 8,0. (Se determină în soluția obținută după filtrarea suspensiei 3% m/V în apă) (IX.C.22).

Absorbția luminii. 0,1 g nistatină se dizolvă într-un amestec format din 50 ml metanol (R) și 5 ml acid acetic (R) și se completează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu metanol (R) la 50 ml, într-un balon cotate (soluția-probă). Se determină absorbanțele soluției la 291 nm, la 305 nm și la 319 nm folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din aceeași reactivi ca soluția-probă. Absorbanța determinată la 305 nm, în cel mult 30 min de la preparare a soluției, trebuie să fie de cel puțin 0,60. Raportul absorbanțelor, determinate la 291 nm și la 305 nm, trebuie să fie cuprins între 0,61 și 0,73, iar raportul absorbanțelor,

determinate la 319 nm și la 305 nm trebuie să fie cuprins între 0,83 și 0,96 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g nistatină se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 3,5%.

0,5 g nistatină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intraperitoneal 0,5 ml suspensie care conține nistatină 3 600 U.I./ml în tragacanta (R) 10 g/l. Timpul de observație a animalelor este de 48 h.

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 15 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

OCULOGUTTAE

Picături pentru ochi

Sinonime: Collyria, colire

Picăturile pentru ochi sînt preparate farmaceutice sterile, sub formă de soluții sau suspensii, folosite în tratamentul și diagnosticarea bolilor de ochi. Se pot prezenta și sub formă de pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă înainte de folosire într-un vehicul steril.

Preparare. Picăturile pentru ochi se prepară prin metode care le asigură sterilitatea (IX.F.1) și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Substanțele active se dizolvă sau se suspendă într-un vehicul corespunzător și se completează la masa prevăzută (m/m). Picăturile pentru ochi-soluții se filtrează printr-un material filtrant adecvat.

Ca vehicul se folosește apa proaspăt fiartă și răcită, apa pentru preparate injectabile sau uleiul de floarea-soarelui neutralizat. Se pot folosi și substanțe auxiliare (de ex. solubilizanți, izotonizanți, agenți pentru ajustarea pH-ului și pentru creșterea viscozității, conservanți antimicrobieni potriviți).

Soluțiile hipotonice se izotonizează. Cînd masa substanțelor active prescrise este mai mică de 1% (m/m), soluția se prepară prin dizolvarea substanței active în soluții izotonice sterile. Cînd masa substanțelor active este

mai mare de 1% (m/m), masa de substanță necesară izotonizării se calculează conform formulei prevăzute la monografia *Inieciabilia*.

Soluțiile coloidale nu se izotonizează.

Picăturile pentru ochi apoase multidoză conțin un conservant antimicrobian potrivit (de ex. borat de fenilmercur, clorură de benzalconiu, diacetat de clorhexidin).

Picăturile pentru ochi unidoză se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor de la monografia „Sterilizare” (IX.F.1). Nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni.

Picăturile pentru ochi se repartizează în recipiente multidoză sau unidoză din sticlă sau din material plastic, sterile și prevăzute cu sisteme de picurare adecvate.

Descriere. Aspect. Picăturile pentru ochi-soluții apoase sau uleioase trebuie să fie limpezi, practic lipsite de impurități mecanice.

Picăturile pentru ochi-suspensii pot prezenta un sediment ușor redispersabil prin agitare.

pH-ul picăturilor pentru ochi apoase se determină potențiometric.

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, întinsă în strat subțire pe o lamă. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 25 μm; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 50 μm.

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I.

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abateri admise
Pentru picături pentru ochi	±10%
Pentru băi oculare	
50 g	±3%
mai mult de 50 g	±2%

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II.

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abateri admise
pină la 0,1%	±7,5%
0,1% pină la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Sterilitate. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Conservare. În recipiente cu capacitatea de cel mult 10 ml, închise etanș, prevăzute cu sisteme de picurare.

Observație. Condiții asemănătoare de preparare, conservare și control se aplică și pentru *băile oculare*, care se prescriu în cantități de cel puțin 50 g.

OCULOGUTTÆ ATROPINI SULFATIS 1%

Picături pentru ochi cu sulfat de atropină 1%

Preparare

<i>Atropini sulfas</i>	1 g
<i>Acidum boricum</i>	1,5 g
<i>Natrii tetraboras</i>	0,15 g
<i>Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%</i>	1 g
<i>Aqua destillata</i>	q.s. ad 100 g

Acidul boric și tetraboratul de sodiu se dizolvă în 90 g apă la fierbere și, după răcire, se adaugă sulfatul de atropină, soluția de borat de fenilmercur 0,2%, se completează cu apă la 100 g și se filtrează.

Picăturile pentru ochi cu sulfat de atropină 1% trebuie să corespundă prevederilor de la „*Oculoguttæ*” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% sulfat de atropină ($C_{17}H_{23}NO_3$)₂ · H₂SO₄ · H₂O față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— 2 ml soluție se evaporă la siccitate pe baia de apă; rezidul se umectează cu 0,1 ml acid nitric fumans (R) și se evaporă la siccitate. După răcire, rezidul gălbui se dizolvă în 2 ml acetonă (R) și se adaugă 0,1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool; apare o colorație violetă trecătoare.

— La 2 ml soluție se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

pH = 6,5 — 7,5 (IX.C.22).

Dozare. 10 g soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 257 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 257 nm = 5,95.

Conservare. *Venenum.*

Observație. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze „Otravă“.

OCULOGUTTAE PILOCARPINI NITRATIS 2%

Ficături pentru ochi cu nitrat de pilocarpină 2%

Preparare

<i>Pilocarpini nitratis</i>	2	g
<i>Acidum boricum</i>	1,5	g
<i>Natrii tetraboras</i>	0,15	g
<i>Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%</i>	1	g
<i>Aqua destillata</i>	q.s.aa	100 g

Acidul boric și tetraboratul de sodiu se dizolvă, prin încălzire la fierbere, în 90 g apă și după răcire se adaugă nitratul de pilocarpină și soluția de borat de fenilmercur 0,2%, se completează cu același solvent la 100 g și se filtrează.

Picăturile pentru ochi cu nitrat de pilocarpină 2% trebuie să corespundă prevederilor de la „Oculoguttae“ și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% nitrat de pilocarpină ($C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— La 1 ml soluție se adaugă 0,1 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R), 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 1 ml benzen (R), 2 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și se agită; stratul de benzen se colorează în albastru-violet.

— La 2 ml soluție se adaugă 1 ml apă, 3 ml acid sulfuric (R) și se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei, 2 ml sulfat de fer (II) (R) 50 g/l; la zona de contact a celor două lichide trebuie să se formeze un inel brun.

pH = 5,5 — 6,5 (IX.C.22).

Dozare. 2 g soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate 5 ml din această soluție se aduc într-un flacon de 25 ml, se adaugă 1 ml clorhidrat de hidroxilamină (R) 70 g/l, 1 ml hidroxid de sodiu (R) 140 g/l și după fiecare adăugare se agită energic. Se lasă în repaus timp de 10 min, se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 1 ml clorură de fer (III) (R) 80 g/l în acid clorhidric 0,1 mol/l și se agită. După 10 min se determină absorbanta soluției la 500 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții și din aceeași reactivi.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml nitrat de pilocarpină (s.r.) 0,04% m/V în apă.

Conservare. *Venenum.*

Observație. Se eliberează în recipiente colorate. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze „Otravă“.

OCULOGUTTAE RESORCINOLI 1%

Ficături pentru ochi cu rezorcinol 1%

Preparare

<i>Resorcinolum</i>	1	g
<i>Acidum boricum</i>	1,3	g
<i>Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%</i>	0,5	g
<i>Aqua destillata</i>	q.s.aa	100 g

Acidul boric se dizolvă la fierbere în 80 ml apă. După răcire se adaugă rezorcinolul și soluția de borat de fenilmercur 0,2%, se completează cu apă la 100 g și se filtrează.

Picăturile pentru ochi cu rezorcinol 1% trebuie să corespundă prevederilor de la „Oculoguttae“ și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% rezorcinol ($C_6H_6O_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Aspectul soluției. 10 ml soluție trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație a soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,20 ml cobalt-E.c., 0,30 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare

— La 1 ml soluție se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastru-violetă. La adăugarea de 0,2 ml amoniac 100 g/l (R), colorația soluției devine gălbuie.

— La 0,2 ml soluție se adaugă 0,2 ml clorură de zinc 100 g/l (R), 0,1 ml acid clorhidric (R) și se evaporă la siccitate, într-o capsulă de porțelan. Se obține un reziduu galben-portocaliu care se dizolvă în 5 ml apă; rezultă o soluție galben-verzuie care prezintă o puternică fluorescență verde.

— La 3 ml soluție se adaugă 1 ml hidrogenoftalat de potasiu 20 g/l (R) și se încălzește la flacără pînă la apariția unei colorații portocalii. Se răcește, se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se agită; apare o fluorescență verde.

pH = 5,0 — 6,0 (IX.C.22).

Dozare. 4 g soluție se diluează cu 20 ml apă, într-un flacon cu dop rodat. Se adaugă 1 g bromură de potasiu (R), 30 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l, 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se ține la întuneric timp de 10 min. Se adaugă 10 ml iodură de potasiu-soluție (R), se lasă în repaus timp de 5 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,001835 g $C_6H_6O_2$.

Conservare. *Separandum.*

Observație. Se eliberează în recipiente colorate.

OPIUM

Opiu

Latexul uscat la aer, obținut prin incizii în capsulele imature ale plantei *Papaver somniferum* L. (*Papaveraceae*). Conține cel puțin 11,0% morfina ($C_{17}H_{19}NO_3$) raportat la substanța uscată.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Bucăți sau turte de mărimi variabile, rotunde sau alungite. În stare proaspătă opiu este moale, iar prin păstrare devine tare și sfărîmicios. La exterior, turtele au o culoare brună și poartă uneori resturi de frunze de *Papaver somniferum* L. și fructe de *Rumex species*. În interior, turtele sînt brune sau brun-cenușii, cu aspect granulos.

Miros puternic, caracteristic, gust amar (toxic) (IX.D.1).

Caractere microscopice. Opiul pulverizat, examinat în glicerol (R), prezintă fragmente neregulate, amorfe, granuloase, galben-brune.

Examinat în cloral hidrat (R), opiu pulverizat prezintă fragmente din epiderma externă a capsulelor, cu celule poligonale cu pereții îngroșați și rare stomate mari de tip anomocitic, rare celule hipodermice colenchimatoase, câteva fragmente de vase spiralate sau punctate și fragmente

de fibre. Uneori prezintă fragmente de țesături de frunze, cu epiderma superioară formată din celule poligonale, cu pereții subțiri și fără stomate și cu epiderma inferioară formată din celule cu pereții ușor sinuoși și numeroase stomate mari, de tip anomocitic, fragmente de mezofil și țesut vascular (IX.D.2).

Identificare. 0,1 g opiu se triturează cu 10 ml apă, se lasă în repaus timp de 1 h și se filtrează; la 5 ml soluție se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-cărămizie. Se adaugă 0,05 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,1 ml hexacianoferat (III) de potasiu 50 g/l (R); colorația devine albastru-verzuie, iar în timp se depune un precipitat albastru.

Pierdere prin uscare. Cel mult 6,0%.

1 g opiu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 6,0%.

1 g opiu se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. La 5 g opiu se adaugă 10,0 ml apă, într-un mojar și se triturează pînă la obținerea unei paste omogene. Se adaugă 2 g hidroxid de calciu (R) și se triturează continuu timp de 15 min. Se adaugă 40,0 ml apă și se lasă în repaus timp de 30 min, triturînd des; se filtrează printr-un filtru uscat. La 26,0 ml filtrat (2,5 g opiu) se adaugă 2,5 ml alcool 90° și 12,5 ml eter (R), într-un flacon cu dop rodat și se agită; se adaugă 1 g clorură de amoniu (R) și se agită energic și continuu timp de 5 min; apoi se agită frecvent timp de 30 min și se lasă în repaus timp de 12 h. Se agită energic pentru a aduce în suspensie morfina precipitată și se filtrează sub presiune redusă printr-un creuzet filtrant G4. Flaconul și filtrul se spală cu 3 ml eter (R) și de trei ori cu cite 3 ml apă saturată cu morfina și eter (R). Flaconul, care mai poate conține cristale de morfina și creuzetul filtrant se usucă în etuvă, la 105 °C, timp de 30 min. După răcire, creuzetul filtrant se fixează la un flacon de filtrare sub presiune redusă. Urmele de morfina din flacon se dizolvă în 40 ml metanol (R) la fierbere, adăugat în porțiuni de cite 10 ml, care se aduc apoi în creuzetul filtrant pentru dizolvarea morfinei. La soluția filtrată se adaugă 0,2 ml roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu acid sulfuric 0,05 mol/l pînă la colorație portocalie; se diluează cu 120 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se continuă titrarea pînă la colorație roz.

1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,02853 g $C_{17}H_{19}NO_3$.

La cantitatea de morfina din masa probei luate în lucru se adaugă 0,026 g (corecția pentru morfina rămasă dizolvată în filtrat). Rezultatul se raportează la 100 g opiu.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Observație. Cînd se prescrie opiu, fără altă specificare, se va folosi „Pulbere de opiu”.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic morfonic; antitusiv.

OPIUM PULVERATUM**Pulbere de opiu**

Opiul uscat la o temperatură de cel mult 60 °C, pulverizat și diluat cu lactoză. Conține cel puțin 9,8% și cel mult 10,2% morfină (C₁₇H₁₉NO₃) raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere de culoare galben-brună sau brună, cu miros puternic, caracteristic și gust amar (toxic) (IX.B).

Caractere microscopice. Conform prevederilor de la „*Opium-Descriere- Caractere microscopice*”.

Pulberea de opiu mai poate să prezinte cristale de lactoză (IX.D.2).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „*Opium-Identificare*”.

Pierdere prin uscare. Cel mult 6,0%.

1 g pulbere de opiu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 6,0%.

1 g pulbere de opiu se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „*Opium-Dozare*”.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Analgezic morfonic; antitusive.

OTOGUTTAE**Picături pentru ureche**

Picăturile pentru ureche sînt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții, emulsii sau suspensii, destinate administrării în conductul auditiv.

Preparare. Picăturile pentru ureche se prepară prin dizolvarea, emulsionarea sau suspendarea substanțelor active într-un vehicul corespunzător format din unul sau mai mulți solvenți și completarea la masa prevăzută (m/m).

Solvenții cei mai folosiți sînt: apă, glicerol, alcool diluat, propilenglicol, uleiuri vegetale.

Se pot folosi și *substanțe auxiliare* (de ex. solubilizanți, conservanți antimicrobieni potriviți).

Picăturile pentru ureche trebuie să corespundă prevederilor din monografiile „Solutions”, „Suspensiones” sau „Emulsiones” și următoarelor prevederi:

pH-ul picăturilor pentru ureche apoase trebuie să fie cuprins între 5,0 și 7,5; se determină potențiometric.

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I.

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pînă la 10 g	±10%
10 g pînă la 25 g	±5%

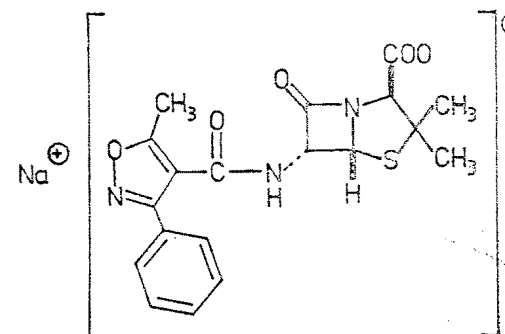
Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II.

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pînă la 0,1%	±7,5%
0,1% pînă la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Conservare. În recipiente bine închise, prevăzute cu sistem de picurare.

Observație. La prepararea picăturilor pentru ureche nu se admite folosirea parafinei lichide.

OXACILLINUM NATRICUM**Oxacilină sodică**

C₁₉H₁₈N₃NaO₅S · H₂O

M_r 441,4

Oxacilina sodică este sarea de sodiu a acidului (2S, 5R, 6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(3-fenil-5-metil-4-izoxazolil)-carboxamido]-4-tia-1-aza-biciclo [3.2.0] heptan-2-carboxilic cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 90,0% și cel mult 100,5% peniciline totale exprimate în C₁₆H₁₈N₃NaO₅S · H₂O.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 815 μg oxacilină ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$)/mg.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros sau cu slab miros caracteristic și cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în metanol, practic insolubil în acetonă și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu oxacilină sodică (*e.n.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 2 mg oxacilină sodică se adaugă 2 mg sare de sodiu a acidului cromotrop (R) și 2 ml acid sulfuric (R). Eprubeta se introduce într-o baie de glicerol, la 150 °C și se agită din când în când; în cel mult 30 s trebuie să apară o colorație galbenă, care apoi devine verde-gălbui și după 3 min purpurie; după 5 min se brunifică.

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +190^\circ$ până la $+205^\circ$ (1% m/V în apă; raportat la substanța anhidră) (IX.C.4).

pH = 5,0 – 8,0 (5% m/V) (IX.C.22).

Apă : 3,5 – 6,0%.

0,2 g oxacilină sodică se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține oxacilină sodică 40 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține oxacilină sodică 50 mg/ml. Timpul de observație a animalelor este de 48 h.

Sterilitate. Oxacilina sodică trebuie să fie sterilă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. Oxacilină sodică. 0,125 g oxacilină sodică se dizolvă în tampon fosfat pH 6,0 (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate (soluția-probă). La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2,4 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 10,0 ml iod 0,005 mol/l și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de penicilinele totale din 2 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon, preparată din 0,125 g oxacilină sodică (*e.n.*), prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Concentrația în peniciline totale (exprimate în $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$) a probei se calculează ținând seama de concentrația în peniciline totale (exprimate în $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$) a etalonului național.

Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Observație. Sterilitatea și impuritățile pirogene se determină numai în cazul oxacilinei sodice care se administrează pe cale parenterală.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

OXYGENIUM

Oxigen

O_2 M_r 32,00

Oxigenul se prepară prin distilarea fracționată a aerului lichid și se li-vrează în recipiente metalice, sub presiune. Conține cel puțin 99,3% O_2 V/V.

Descriere. Gaz incolor, fără miros, fără gust (IX.B).

Un litru de oxigen cântărește 1,429 g, la temperatura de 0 °C și la presiunea de 101,3 kPa (760 mmHg).

Solubilitate. Un volum de oxigen se dizolvă în aproximativ 7 volume alcool și în 32 volume apă, la temperatura de 0 °C și la presiunea de 101,3 kPa (760 mmHg).

Identificare

— Un bețișor de lemn incandescent, ținut într-un curent de oxigen, se reaprinde și arde cu flacăra intensă.

— Se trece, timp de 2 min, un curent de oxigen prin 25 ml pirogalol-soluție slab alcalină (R); soluția trebuie să prezinte o colorație mai intensă decât colorația inițială.

Dacă nu se prevede altfel, la determinarea purității se folosesc vase spălătoare astfel alese, încât tubul de intrare al oxigenului să aibă orificiul cu un diametru de 1 mm și să pătrundă 12 – 14 cm în soluția prevă-zută, până la 2 mm de fundul vasului. Timpul de trecere al unui litru de oxigen trebuie să fie de 15 min.

Volumul de gaz este măsurat într-un cilindru gradat, după trecerea prin vasul spălător, culegând gazul sub apă în prealabil saturată cu oxigen.

gen; se poate folosi și fluometrul de gaze care se etalonează astfel încît să corespundă unui debit de 4 l/h.

Volumele de oxigen luate în lucru se raportează la volumele de oxigen corespunzătoare la temperatura de 20 °C și la presiunea de 101,3 kPa (760 mmHg).

Aciditate-alcălinitate. La 400 ml apă se adaugă 0,3 ml roșu de metil-soluție (I) și 0,3 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția obținută se fierbe timp de 5 min și se răcește. 100 ml din această soluție se aduc într-un vas spălător (a) și cîte 100 ml se aduc în două flacoane-martor (b) și (c). În vasul spălător (a) se adaugă 0,2 ml acid clorhidric 0,01 mol/l și se trec 2 l oxigen; în flaconul-martor (b) se adaugă 0,4 ml acid clorhidric 0,01 mol/l. Soluția din vasul spălător (a) nu trebuie să fie mai intens colorată în roșu-portocaliu decît soluția din flaconul-martor (b) (aciditate) și nici mai intens colorată în galben-verzui decît soluția din flaconul-martor (c) (alcălinitate).

Alte substanțe oxidante. 9 l oxigen se trec timp de 3 min printr-un vas spălător care conține 1 ml amidon-soluție (I), 15 ml iodură de potasiu (R) 0,05 g/l și 0,05 ml acid acetic (R); soluția trebuie să rămînă incoloră. O eventuală colorație albastră nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei probe-martor.

Se folosește un vas spălător cu diametrul interior de 2,5 cm și cu înălțimea de 25 cm; orificiul tubului de barbotare trebuie să fie de 5 mm diametru, iar distanța acestuia de fundul vasului trebuie să fie de 5 mm.

Dioxid de carbon. Cel mult 0,03% V/V.

1 l oxigen se trece printr-un vas spălător care conține 50 ml hidroxid de bariu-soluție (R) proaspăt filtrată; soluția nu trebuie să fie mai tulbură decît o probă-martor preparată din 50 ml hidroxid de bariu-soluție (R), proaspăt filtrată, la care se adaugă 1 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R) 1 g/l.

Halogeni, sulfură de hidrogen. 2 l oxigen se trec printr-un vas spălător care conține 100 ml soluție preparată din 2 ml nitrat de argint 20 g/l (R), 0,5 ml acid nitric 100 g/l (R) și 200 ml apă; soluția nu trebuie să-și modifice aspectul față de o probă-martor.

Substanțe reducătoare. 2 l oxigen se trec printr-un vas spălător, care conține 50 ml nitrat de diamargin (R); soluția nu trebuie să-și modifice aspectul față de o probă-martor.

Apă. Cel mult 0,001 g/6 l.

6 l oxigen se trec, timp de 15 min, printr-un tub de uscare de cel puțin 10 cm lungime, umplut cu clorură de calciu anhidră (R) și prin care, în prealabil, s-au trecut 100 ml oxigen; creșterea masei trebuie să fie de cel mult 1 mg.

Dozare. Se folosește un aparat alcătuit dintr-o biuretă de gaze (a) de 100 ml, cu partea superioară gradată în diviziuni de 0,1 ml și prevăzută cu un robinet (f) cu două căi, dintr-un vas de nivel (c), legat de biureta de gaze (a) printr-un tub lung de cauciuc și dintr-o pipetă de absorbție (b),

prevăzută la partea superioară cu un tub de sticlă capilar, care leagă pipeta de robinetul (f) printr-un alt tub capilar de trecere (d), iar la partea inferioară cu un tub de sticlă care face legătura cu vasul deschis (e). Pipeta de absorbție (b) se umple cu spirale de sîrmă de cupru și cu amoniac-clorură de amoniu (R), prin orificiul de umplere situat la partea inferioară și se fixează dopul de închidere. În vasul de nivel (c) se introduce acid clorhidric (R) 20 g/l preparat cu apă proaspăt fiartă și răcită. Se face legătura între biureta de gaze (a) și pipeta de absorbție (b) cu ajutorul robinetului (f). Vasul de nivel (c) se coboară astfel încît soluția din pipeta de absorbție (b) să umple tubul capilar pînă în dreptul robinetului (f). Se face legătura între biuretă și atmosferă cu ajutorul robinetului (f), vasul de nivel (c) se ridică și se umple complet biureta. Se închide robinetul (f) și se lasă vasul de nivel (c) în jos. Se face legătura între biureta de gaze (a) și sursa de oxigen prin manevrarea robinetului (f) și se menține pînă cînd lichidul din biuretă coboară sub diviziunea zero. Se închide robinetul (f), se desface legătura cu sursa de oxigen și vasul de nivel (c) se ridică pentru a aduce nivelul lichidului din biuretă la diviziunea zero. Excesul de gaz se elimină cu ajutorul robinetului (f), astfel încît nivelul lichidului din vasul (c) să fie ceva mai ridicat decît cel al lichidului din biureta de gaze (a), pentru a evita aspirația aerului din exterior. Se stabilește legătura între biureta de gaze (a) și pipeta de absorbție (b). Vasul de nivel (c) se ridică și se trece gazul de analizat în pipeta de absorbție (b). Robinetul (f) se închide și se agit pipeta; absorbția este completă cînd suprafața cuprului rămîne strălucitoare și cînd nivelul lichidului din vasul deschis (e) rămîne constant. Robinetul (f) se deschide pentru a restabili legătura cu biureta de gaze (a) și vasul de nivel (c) se coboară pentru a trece în biuretă eventualele gaze neabsorbite. Robinetul (f) se închide și gazul din biuretă se aduce la presiunea atmosferică cu ajutorul vasului de nivel (c).

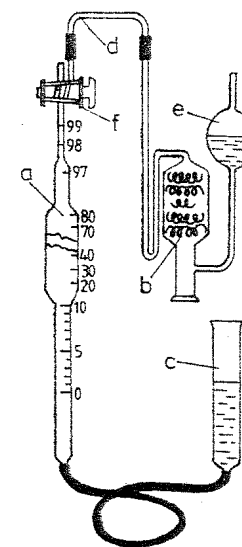
Volumul de oxigen absorbit, citit pe porțiunea gradată a biuretei, reprezintă concentrația în oxigen a probei de analizat (% V/V).

Determinarea se repetă pînă cînd două citiri consecutive nu diferă cu mai mult de 0,1 ml.

Observații. Soluția din pipeta de absorbție se înlocuiește cînd culoarea trece de la albastru-deschis spre verde sau cînd depune un precipitat.

— Spiralele din sîrmă de cupru se obțin prin înfășurarea unei sîrme de cupru cu diametrul de 0,8 mm pe o vergea cu diametrul de 5 mm; se taie spiralele cu lîngimea de 10 mm.

— Aparatul se folosește după 24 h de la asamblarea lui inițială sau de la înlocuirea soluției din pipeta de absorbție.



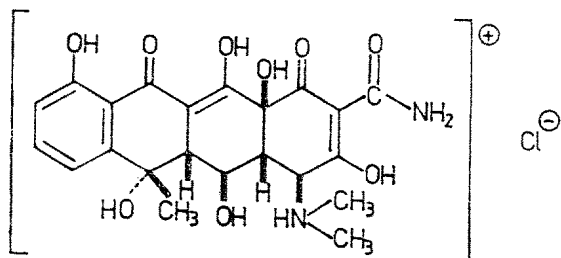
Aparat pentru dozarea oxigenului.

Conservare. În recipiente metalice, sub presiune, verificate în conformitate cu normativele de stat în vigoare, vopsite în alb, prevăzute pe partea conică în două locuri diametral opuse cu câte o cruce de culoare roșie. Recipientele se păstrează la loc răcoros.

Observație. La manipularea recipientelor trebuie evitată folosirea oricărui produs gras pentru ungerea pieselor care vin în contact cu gazul.

OXYTETRACYCLINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de oxitetraciclină



$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$

M_r 496,9

Clorhidratul de oxitetraciclină este clorhidrat de (4S, 4aR, 5S, 5aR, 6S, 12aS)-4-dimetilamino-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octahidro-3, 5, 6, 10, 12, 12a-hexahidroxi-6-metil-1, 11-dioxo-2-naftacencarboxamidă, obținut din anumite tulpini de *Streptomyces rimosus* sau preparat prin alte metode.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 880 U.I. oxitetraciclină ($C_{22}H_{24}N_2O_9$)/mg raportată la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar (IX.B); higroscopic.

Solubilitate. Solubil în 2 ml apă, în 45 ml alcool, puțin solubil în metanol, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția apoasă se tulbură în timp prin precipitarea oxitetraciclinei.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur (R).

Pregătirea plăcii. Pe placa cromatografică (10 × 20 cm) se aplică o pastă omogenă, preparată din 2 g kieselgur (R) și 4 ml edetat disodic (R) 50 g/l, al cărui pH a fost ajustat la 7,5 cu hidroxid de sodiu (R) 200 g/l. Se usucă la aer timp de 1 h, apoi se ține în etuvă la 95 °C timp de 15 min.

Developant: propilenglicol (R)-apă-acetonă (R)-acetat de etil (R) (3 : 6 : 45 : 45).

Soluții de aplicat:

Soluția a : clorhidrat de oxitetraciclină 0,050% m/V în metanol (R);

Soluția b : clorhidrat de oxitetraciclină (e.n.) 0,050% m/V în metanol (R);

Soluția c : clorhidrat de tetraciclină (e.n.) 0,050% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile :

a : 1 μl soluție a (0,5 μg clorhidrat de oxitetraciclină);

b : 1 μl soluție b (0,5 μg clorhidrat de oxitetraciclină-e.n.);

c : 1 μl soluție b (0,5 μg clorhidrat de oxitetraciclină-e.n.) și

1 μl soluție c (0,5 μg clorhidrat de tetraciclină-e.n.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, apoi se ține în etuvă, la 95 °C, timp de 3 min și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata principală, corespunzătoare clorhidratului de oxitetraciclină (e.n.) din dreptul punctului b.

Dacă petele clorhidratului de oxitetraciclină și clorhidratului de tetraciclină din dreptul punctului c nu sînt vizibile, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

— La 0,5 mg clorhidrat de oxitetraciclină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație roșu-purpurie care la adăugarea a 1 ml apă devine galben-portocalie.

— 0,1 g clorhidrat de oxitetraciclină se dizolvă în 5 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb-gălbui, cazeos.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -188^\circ$ pînă la -200° (1% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l; raportat la substanța anhidră). Determinarea se efectuează după 1 h de la prepararea soluției, care se păstrează la întuneric (IX.C.4).

pH = 2,3 – 2,9 (1% m/V) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Absorbanta unei soluții 0,002% m/V determinată la 353 nm trebuie să fie cuprinsă între 0,54 și 0,58 (IX.C.24.1).

Impurități absorbante de lumină. Absorbanta soluției 0,2% m/V într-un amestec format din 1 volum acid clorhidric 1 mol/l și 99 volume metanol (R), determinată la 430 nm, raportată la substanța anhidră, trebuie să fie de cel mult 0,50. Absorbanta soluției 1% m/V într-un amestec format din 1 volum acid clorhidric 1 mol/l și 99 volume metanol (R), determinată la 490 nm, raportată la substanța anhidră, trebuie să fie de cel mult 0,20 (IX.C.24.1).

Determinările se efectuează în cel mult 1 h de la prepararea soluțiilor.

Apă. Ce mult 2,0%.

0,5 g clorhidrat de oxitettraciclină se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de oxitettraciclină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 0,6 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține clorhidrat de oxitettraciclină 5 mg/ml.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține clorhidrat de oxitettraciclină 5 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează pe cale orală 0,5 ml dintr-o soluție care conține oxitettraciclină ($C_{22}H_{24}N_2O_9$) 2 mg/ml.

Sterilitate. Clorhidratul de oxitettraciclină trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

Observație. *Sterilitatea, impuritățile hipotensive și impuritățile pirogene se determină numai în cazul clorhidratului de oxitettraciclină care se administrează pe cale parenterală.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

PANCREATINUM

Pancreatină

Pancreatina este un produs enzimatic purificat, obținut din pancreasul de mamifere; conține enzime cu activitate amilolitică, lipolitică și proteolitică.

Activitatea enzimatică a pancreatinei este de cel puțin 16 UA^{PIP}/mg, 10 UL^{PIP}/mg și respectiv de 1,8 UP^{PIP}/mg, raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere amorfă albă sau alb-gălbuie, cu miros caracteristic și gust dulceag (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în apă, practic insolubilă în alcool, clorform și eter (IX.C.1).

Identificare. 1 g pancreatină se agită cu 20 ml apă și se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. 10 ml soluție se încălzesc în baia de

apă timp de 3 min și se răcesc. Se adaugă câteva fragmente de fibrină colorată cu roșu de Congo (R) și se lasă la 40 °C timp de 1 h. Se procedează în mod identic cu 10 ml soluție neîncălzită. Soluția încălzită trebuie să rămână incoloră, iar soluția neîncălzită trebuie să se coloreze în roșu.

Aspectul soluției. Soluția 1% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie cel mult opalescentă (IX.C.2).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Lipide. Cel mult 3,0%.

La 2 g pancreatină se adaugă 20 ml eter (R), într-un balon de 50 ml cu dop rodat; se agită, prin rotire, la intervale de 10 min, la temperatura camerei timp de 2 h. Supernatantul se filtrează printr-un filtru umectat cu eter (R), într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. Extracția și filtrarea se repetă în aceleași condiții cu câte 10 ml eter (R) încă de două ori. După ultima extracție, odată cu eterul se aduce pe filtru și reziduu de pancreatină. Conținutul capsulei se lasă să se evapore la temperatura camerei; capsula cu reziduu se ține în etuvă la 105 °C, timp de 2 h, se răcește în exsicator și se cîntărește.

Pierdere prin uscare. Cel mult 7,0%.

0,5 g pancreatină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 2,0%.

0,5 g pancreatină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Contaminare microbială. Pancreatina nu trebuie să conțină *Salmonella* sp. (IX.F.3).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Activitatea enzimatică a pancreatinei“ (IX.F.7.2).

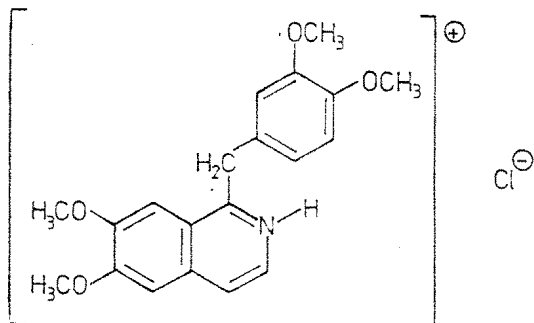
Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la cel mult 15 °C.

Observație. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze activitatea enzimatică a produsului (amilolitică, lipolitică și proteolitică) raportată la substanța uscată.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Înlocuitor al enzimelor digestive pancreatice.

PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de papaverină

 $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ M_r 375,9

Clorhidratul de papaverină este clorhidrat de 1-(3,4-dimetoxibenzil)-6,7-dimetoxiizochinolină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar și arzător (IX.B).

Se topește la aproximativ 220 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Solubil în 10 ml cloroform, 40 ml apă, 120 ml alcool, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,50 g clorhidrat de papaverină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de papaverină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,005% m/V prezintă patru maxime: la 245 nm, la 282 nm, la 309 nm și la 326 nm (IX.C.24.1).

— 0,1 g clorhidrat de papaverină se dizolvă în 10 ml apă, se încălzește la aproximativ 50 °C, se adaugă, sub agitare, amoniac 100 g/l (R) pînă la apariția unei tulbureli și se lasă în repaus timp de 5 min; se formează un precipitat, care după separare, spălare cu apă și uscare, se topește la 145 – 147 °C.

— La 10 mg clorhidrat de papaverină se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește; apare o colorație violetă (deosebire de clorhidrat de morfină).

— 50 mg clorhidrat de papaverină se dizolvă în 3 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint: 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Aspectul soluției în apă. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aspectul soluției în cloroform. Soluția 7,0% m/V în cloroform (R) trebuie să fie limpede și să nu conțină particule nedizolvate.

pH = 3,0 – 4,5 (soluția A) (IX.C.22).

Codeină, morfină. 50 mg clorhidrat de papaverină se dizolvă în 5 ml vanilină (R) 3 g/l în acid clorhidric (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 5 min; colorația roz a amestecului nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-martor preparate din aceiași reactivi.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 50 mg clorhidrat de papaverină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14).

Impurități inrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: toluen (R)-acetat de etil (R)-dietilamină (R) (70 : 20 : 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de papaverină 5,0% m/V într-un amestec de volume egale de alcool (R) și apă;

Soluția b: codeină (s.r.) 0,050% m/V într-un amestec de volume egale de alcool (R) și apă.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (0,5 mg clorhidrat de papaverină);

b: 10 μl soluție b (5 μg codeină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă într-un curent de aer cald pînă cînd dispăre mirosul de dietilamină și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de papaverină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de papaverină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de papaverină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

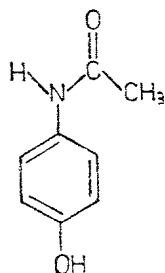
Dozare. 0,5 g clorhidrat de papaverină se dizolvă în 30 ml cloroform (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03759 g $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*
Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antispastic.

PARACETAMOLUM

Paracetamol



$C_8H_9NO_2$

M_r 151,2

Sinonim: acetaminofen

Paracetamolul este 4-hidroxiacetanilidă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 102,0% $C_8H_9NO_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool, solubil în acetonă, puțin solubil în apă, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu paracetamol (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 0,1 g paracetamol se dizolvă, prin agitare, în 10 ml apă și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastru-violetă.

— La 0,1 g paracetamol se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 3 min; amestecul prezintă miros de acid acetic. Se răcește și se adaugă 10 ml apă; nu trebuie să se formeze un precipitat. La adăugarea de 0,05 ml dicromat de potasiu 0,0167 mol/l apare treptat o colorație violetă care nu trebuie să devină roșie (deosebire de fenacetină).

Punct de topire: 169 – 172 °C (IX.C.10).

pH = 5,4 – 7,5.

1,0 g paracetamol se agită cu 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

1,0 g paracetamol se agită cu 50 ml apă timp de 2 min și se filtrează. 10 ml filtrat se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml din filtratul obținut la „Cloruri“ se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

4-Aminofenol. Cel mult 0,005%.

Se prepară o soluție de paracetamol 5% m/V într-un amestec format din volume egale de metanol (R) și apă. La 10 ml din această soluție se adaugă 0,2 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție alcalină (R) și se lasă în repaus ferit de lumină timp de 30 min (soluția-probă). O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația a 10 ml soluție-etalon (0,5 ml 4-aminofenol R 0,05 g/l se diluează cu un amestec format din volume egale de metanol R și apă la 10 ml) la care se adaugă 0,2 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție alcalină (R), în aceleași condiții cu soluția-probă (IX.C.2).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,5%.

0,5 g paracetamol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g paracetamol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g paracetamol se dizolvă în 50 ml acid sulfuric 0,05 mol/l și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu acid sulfuric 0,05 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 243 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 243 = 645.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum*
Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antipiretic; analgezic.

PARAFFINUM LIQUIDUM

Parafină lichidă

Sinonime: ulei de parafină, ulei de vaselină

Parafina lichidă este un amestec de hidrocarburi saturate lichide, obținut la distilarea petrolului.

Descriere. Lichid incolor, uleios, fără miros și fără gust, lipsit de fluorescență la lumina zilei (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în benzen, benzină, cloroform, eter și sulfură de carbon, foarte greu solubilă în alcool, practic insolubilă în apă, se amestecă în orice proporție cu uleiuri grase (cu excepția uleiului de ricin) și uleiuri volatile (IX.C.1).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,8600 - 0,9000$ (IX.C.3).

Punct de fierbere. Cel puțin 360 °C (IX.C.7).

Viscozitate dinamică. Cel puțin 100 mPa·s la 20 °C (determinată cu viscosimetrul Höppler) (IX.C.12).

Aciditate-alecalinitate. 5 ml parafină lichidă se agită cu 20 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C timp de 3 min. La 10 ml soluție din stratul apos separat se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. La adăugarea de cel mult 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roz.

Parafină solidă. 10 ml parafină lichidă se deshidratează prin încălzire la 100 °C timp de 2 h. Se ține în exsicator, pe acid sulfuric (R) pînă la răcire. Eprubeta cu proba se imersează în apă cu gheață la aproximativ 12 °C timp de 4 h; lichidul trebuie să rămână limpede.

Compuși cu sulf. La 5 ml parafină lichidă se adaugă 0,2 ml acetat de plumb (II) 50 g/l, 2 ml alcool (R) și se ține în baia de apă încălzită la aproximativ 70 °C timp de 10 min, sub continuă agitare; amestecul nu trebuie să se închidă la culoare.

Petrol. 10 ml parafină lichidă se evaporă încet într-o capsulă de porțelan; nu trebuie să se perceapă miros de petrol.

Substanțe organice ușor carbonizabile. La 5 ml parafină lichidă se adaugă 5 ml acid sulfuric (R) în prealabil încălzit în baia de apă. Se continuă încălzirea în baia de apă la fierbere timp de 10 min, agitând din două în două minute de câte trei ori. Stratul uleios trebuie să rămână incolor, iar colorația stratului de acid nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,80 ml cupru-E.c., 1,40 ml dicromat de potasiu-E.c., 1,50 ml fer-E.c. și 1,80 ml cobalt-E.c. (IX.C.14).

Substanțe reducătoare. La 5 ml parafină lichidă se adaugă 5 ml apă, 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 0,05 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l

și se ține în baia de apă timp de 5 min sub agitare continuă; soluția trebuie să rămână colorată în roz.

Substanțe saponificabile. La 5 ml parafină lichidă se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 10 ml apă și se încălzește la aproximativ 70 °C timp de 5 min. După răcire se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini și se adaugă 15 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede sau cel mult opalescentă.

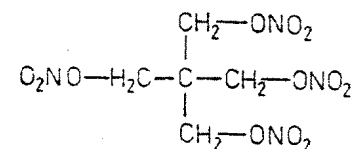
Reziduu prin calcinare. 5 g parafină lichidă se calcinează pînă la masă constantă. Nu trebuie să rămână un reziduu ponderabil (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Laxativ.

PENTAERITHRITYLI TETRANITRAS DILUTUM

Tetranitrat de pentaeritritil diluat



$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_{12}$

M_r 316,1

Tetranitratul de pentaeritritil diluat este un amestec uscat de tetranitrat de 2,2-bis(hidroximetil)-1,3-propandiol cu lactoză și amidon. Conține cel puțin 9,0% și cel mult 11,0% $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_{12}$.

Atenție! Tetranitratul de pentaeritritil nediluat poate exploda prin lovire sau prin încălzire excesivă; se recomandă ca manipularea produsului nediluat să se efectueze numai în cantități mici și cu precauție.

După efectuarea determinărilor restul de substanță se dizolvă în acetonă (R) și se adaugă hidroxid de potasiu 1 mol/l în alcool; soluția se păstrează timp de 24 h, apoi se aruncă.

Descriere. Pulbere cristalină sau microcristalină, albă sau aproape albă, fără miros, cu gust slab dulce (IX.B).

Solubilitate. Tetranitratul de pentaeritritil nediluat este solubil în acetonă, greu solubil în alcool și eter, practic insolubil în apă.

Identificare

— 0,5 g tetranitrat de pentaeritritil diluat se agită cu 10 ml acetonă (R) timp de 1 min și se filtrează printr-un filtru umectat cu acetonă (R).

Reziduul de pe filtru se usucă la aer și se folosește la identificarea lactozei și amidonului.

— La 1 ml filtrat se adaugă 0,5 ml acid acetic 300 g/l (R) și 20 mg zinc pulbere (R) și se agită timp de 30 s, apoi se adaugă 5 ml 1-naftilamină și acid sulfanilic-soluție (R); apare imediat o colorație roșu-violetă (tetranitrat de pentaeritritil).

— Restul de filtrat se evaporă la siccitate pe baia de apă la aproximativ 40 °C; reziduul uscat la 60 °C timp de 3 h se topește la 138 — 140 °C (tetranitrat de pentaeritritil).

— La reziduul uscat de pe filtru se adaugă 20 ml apă, se încălzește la fierbere și se filtrează prin hîrtie de filtru umectată cu apă încălzită la aproximativ 70 °C. La 2 ml filtrat se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu care în timp își schimbă culoarea în roșu-cărămiziu (lactoză). La alți 2 ml filtrat se adaugă 3 ml apă și 0,1 ml iod 0,05 mol/l; apare o colorație albastru-închis (amidon).

Aciditate. 1,0 g tetranitrat de pentaeritritil diluat se agită cu 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită timp de 1 min și se filtrează. La 10 ml filtrat (care poate fi turbure) se adaugă 0,1 ml albastru de bromtimol-soluție (I); lichidul trebuie să se coloreze în galben sau în verde. Se titrează imediat cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație albastră; trebuie să se folosească cel mult 0,3 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

1,0 g tetranitrat de pentaeritritil diluat se calcinează cu 0,55 ml acid sulfuric (R). Reziduul obținut se dizolvă prin încălzire la aproximativ 50 °C în 3 ml acid clorhidric 100 g/l (R). Se adaugă 10 ml apă și amoniac 100 g/l (R) pînă la pH 6,0 — 8,0; amestecul se filtrează și se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă. 10 ml din această soluție se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitrați. Lipsă.

1,0 g tetranitrat de pentaeritritil diluat se agită cu 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită timp de 1 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă. La 1 ml filtrat (care poate fi turbure) se adaugă 2 ml apă, 0,5 ml acid clorhidric 1 mol/l și se agită. Amestecul se adaugă pe pereții vasului, cu precauție și fără agitare, peste 3 ml difenilamină-soluție (R). După 5 min se compară cu o soluție-martor preparată din 3 ml apă și 0,5 ml acid clorhidric 1 mol/l care se adaugă pe pereții vasului, cu precauție și fără agitare, peste 3 ml difenilamină-soluție (R). La zona de contact a lichidelor din soluția-probă nu trebuie să apară un inel mai intens colorat decît acela de la zona de contact a lichidelor din soluția-martor.

Acid nitros. Lipsă.

0,5 g tetranitrat de pentaeritritil diluat se agită cu 5 ml apă și 0,15 — 0,20 ml acid sulfuric 100 g/l (R). Se adaugă 0,1 g iodură de potasiu (R) și se agită pînă la dizolvare; nu trebuie să apară o colorație albastră la adăugarea de amidon-soluție (I).

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

2 g tetranitrat de pentaeritritil diluat se usucă la 105 °C timp de 5 h (IX.C.15).

Dozare. La 0,5 g tetranitrat de pentaeritritil diluat (corespunzător la 50 mg tetranitrat de pentaeritritil) în prealabil uscat la 105 °C, timp de 5 h, se adaugă 20 ml acid acetic (R), se agită timp de 15 min, se diluează cu acid acetic (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se filtrează, aruncînd primii 10 ml (soluția 1). La 1 ml din soluția 1 se adaugă 2 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (R), se agită și se lasă în repaus timp de 15 min. Se diluează, cu precauție, cu 50 ml apă, se adaugă 25 ml amoniac 100 g/l (R), se răcește și se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate (soluția-probă).

În paralel, se prepară o soluție-etalon astfel: 0,1 g nitrat de potasiu (R), în prealabil uscat la 105 °C timp de 4 h, se dizolvă în 1 ml apă și se diluează cu acid acetic (R) la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml din această soluție se prelucrează din aceiași reactivi și în aceleași condiții cu soluția 1.

Se determină absorbbanțele soluției-probă și soluției-etalon la 405 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din 1 ml acid acetic (R) care se prelucrează din aceiași reactivi și în aceleași condiții cu soluția 1.

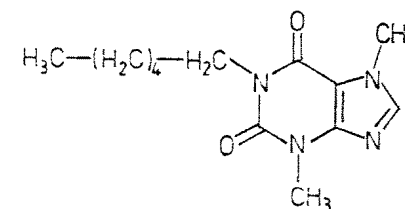
1 g nitrat de potasiu corespunde la 0,7817 g $C_5H_8N_4O_{12}$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos.

PENTIFYLLINUM

Pentifilina



$C_{13}H_{26}N_4O_2$

M_r 264,3

Pentifilina este 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-hexil-1H-purin-2,6-dionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{13}H_{26}N_4O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros (IX.B.)

Solubilitate. Ușor solubilă în cloroform, solubilă în alcool, foarte greu solubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. 3,0 g pentifilină se agită cu 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 30 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu pentifilină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în alcool (R) prezintă un maxim la 274 nm (IX.C.24.1).

— La 20 mg pentifilină se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat care, la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R), se colorează în roșu-violet.

Punct de topire: 80 — 85 °C (IX.C.10).

Aciditate-alkalinitate. 2 ml soluție A se diluează la 10 ml cu apă proaspăt fiartă și răcită și se adaugă 0,05 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben sau în verde. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în albastru.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: benzen (R)-acetonă (R) (30 : 70).

Soluție de aplicat: pentifilină 0,50% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (50 μg pentifilină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 13 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare pentifilinei, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g pentifilină se usucă la 60 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g pentifilină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g pentifilină se dizolvă în 20 ml anhidridă acetică (R), se adaugă 20 ml benzen (R), 0,15 ml roșu de Sudan G în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

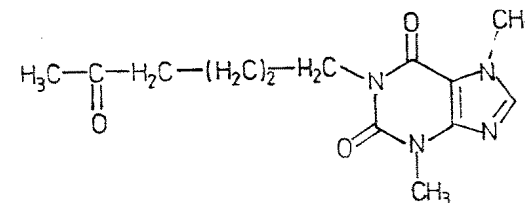
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02643 g C₁₃H₂₀N₄O₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

Ațiune farmacologică și întrebunțări. Vasodilatator cerebral și periferic.

PENTOXIFYLLINUM

Pentoxifilină



C₁₃H₁₈N₄O₃

M_r 278,3

Pentoxifilina este 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1H-purin-2,6-dionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₁₃H₁₈N₄O₃ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, practic fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în cloroform, solubilă în apă prin încălzire, greu solubilă în alcool și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g pentoxifilină se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu pentoxifilină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă un maxim la 274 nm (IX.C.24.1).

— La 20 mg pentoxifilină se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat, care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

Punct de topire: 102 — 105 °C. (IX.C.10).

Aspectul soluției în apă. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aspectul soluției în alcool. Soluția 3,0% m/V în alcool (R) trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml albastru de bromtimol-soluție (I); apare o colorație verde sau galbenă. La adăugarea de cel mult 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l colorația soluției trebuie să devină albastră.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

0,5 g pentoxifilină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C în 9 ml apă și după răcire se completează cu același solvent la 10 ml. Soluția obținută se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,002%.

0,4 g pentoxifilină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 9 ml apă și după răcire se completează cu același solvent la 10 ml. Soluția obținută se compară cu 8 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,08 mg ion fer) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: cloroform (R)-alcool (R) (80 : 20).

Soluție de aplicat: pentoxifilină 0,50% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (50 μg pentoxifilină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm sau la lumina zilei, după menținerea în vapori de iod (R).

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare pentoxifilinei, cu R_f de aproximativ 0,70, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g pentoxifilină se usucă la 70 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g pentoxifilină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g pentoxifilină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 20 ml anhidridă acetică (R). După răcire se adaugă 20 ml benzen (R), 0,2 ml roșu de Sudan G în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastru-violetă.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02783 g C₁₅H₁₈N₄O₃.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Vasodilatator periferic.

PEPSINUM

Pepsină

Pepsina este o enzimă proteolitică obținută din mucoasa gastrică proaspătă de porcine sau bovine.

Activitatea enzimatică a pepsinei este de cel puțin 0,03 UP^(BB)/100 mg pepsină sau de cel puțin 100,0 g albuș de ou hidrolizat/1 g pepsină, raportată la substanța uscată.

Pepsina se diluează cu lactoză, dacă este necesar, la activitatea enzimatică prevăzută.

Descriere. Pulbere amorfă albă sau alb-gălbuie, cu miros slab caracteristic, asemănător bulionului de carne și cu gust dulceag (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în apă, practic insolubilă în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,50 g pepsină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare. La 10 ml soluție A se adaugă 10 ml acid clorhidric 0,1 mol/l. 10 ml soluție se încălzesc în baia de apă timp de 10 min și se răcesc. Se adaugă câteva fragmente de fibrină colorată cu roșu de Congo (R) și se lasă la 40 °C timp de 1 h. Se procedează în mod identic cu 10 ml soluție neîncălzită. Soluția încălzită trebuie să rămână incoloră, iar soluția neîncălzită trebuie să se coloreze în roșu.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie transparentă sau cel mult turbure (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. La adăugarea de 0,6 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roz.

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

1 g pepsină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

0,5 g pepsină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Activitatea enzimatică a pepsinei“ (IX.F.7.3).

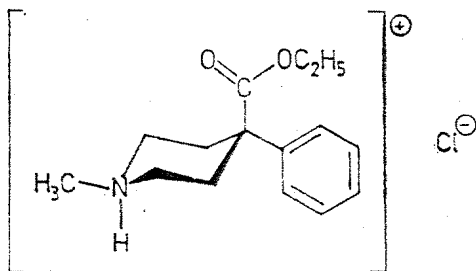
Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Observație. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze activitatea enzimatică a produsului raportată la substanța uscată.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Înlocuitor al enzimei proteolitice gastrice.

PETHIDINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de petidină



$C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

M_r 283,8

Clorhidratul de petidină este clorhidrat de 1-metil-4-fenil-4-piperidin-carboxilat de etil. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, ușor solubil în alcool și cloroform, solubil în acetonă și glicerol, greu solubil în benzen și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g clorhidrat de petidină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 25 ml.

Identificare.

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,05% m/V prezintă trei maxime: la 251 nm, la 257 nm și la 263 nm (IX.C.24.1).

— La 0,1 g clorhidrat de petidină se adaugă 1 ml acid acetic 300 g/l (R), 0,5 ml acid sulfuric (R) și se încălzește la fierbere; se formează acetat de etil cu miros caracteristic.

— 0,1 g clorhidrat de petidină se dizolvă în 5 ml alcool (R), se adaugă, sub agitare, 5 ml acid picric în alcool (R) și se lasă în repaus timp de 2 h; se formează un precipitat, care după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C timp de 2 h, se topește la 187—189 °C.

— 10 mg clorhidrat de petidină se dizolvă în 1 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 185 — 188 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 4,5 — 5,5 (soluția A) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfat i. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 50 mg clorhidrat de petidină se dizolvă în 3 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (R).

Soluție de impregnare: 2-fenoxietanol (R)-acetonă (R) (10 : 90).

Developant: dietilamină (R)-eter de petrol (R)-2-fenoxietanol (R) (1 : 100 : 8). Amestecul se agită energic și se folosește lichidul supernatant.

Soluții de aplicat:

Soluția a: 0,10 g clorhidrat de petidină se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 0,5 ml hidroxid de sodiu (R) 10 mol/l și 2 ml eter (R); se agită și se lasă să se separe. Se folosește soluția eterică.

Soluția b: 0,5 ml soluție „a“ se completează cu eter (R) la 50 ml.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluția de impregnare, se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm, se scoate și se usucă la aer pînă la evaporarea acetonei.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μ l soluție a (218 μ g petidină);

b: 5 μ l soluție b (2,18 μ g petidină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer timp de 10 min și se

pulverizează uniform cu 2,7-diclorofluoresceină (R) 2 g/l în metanol (R). Se lasă în repaus timp de 5 min și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de petidină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea fluorescenței acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de petidină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de petidină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g clorhidrat de petidină se dizolvă în 30 ml cloroform (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

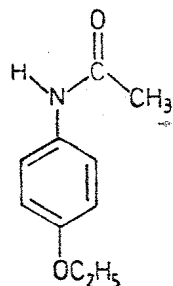
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02838 g $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic morfonic.

PHENACETINUM

Fenacetină



$C_{10}H_{13}NO_2$

M, 179,2

Fenacetina este 4-etoxiacetanilidă.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în alcool și cloroform, puțin solubilă în eter, foarte greu solubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— La 50 mg fenacetină se adaugă 1 ml acid nitric (R) și 1 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 1 min și se răcește repede; se formează un precipitat galben, cristalin.

— La 0,1 g fenacetină se adaugă 1 ml acid clorhidric (R), se încălzește la fierbere timp de 1 min, se diluează cu 10 ml apă, se răcește, se filtrează și se adaugă 0,05 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R); apare o colorație violetă, care devine repede roșu-rubiniu.

Punct de topire: 134 — 136 °C (IX.C.10).

Aciditate. 1,0 g fenacetină se agită timp de 2 min cu 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,05 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția se colorează în galben sau în verde. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; colorația trebuie să devină albastră.

Clor legat organic. Cel mult 0,1%.

0,20 g fenacetină se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se calcinează. După răcire, reziduu se dizolvă, cu precauție, în 20 ml acid nitric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Acetanilidă. La 0,5 g fenacetină se adaugă 10 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 1 min și după răcire se filtrează. Se adaugă apă de brom (R), picătură cu picătură, sub agitare, pînă la colorație galben-persistent; nu trebuie să apară o turbureală sau să se formeze un precipitat.

p-Fenetidină. La 0,3 g fenacetină se adaugă 1 ml alcool (R), 3 ml apă, 0,05 ml iod 0,05 mol/l, se încălzește la fierbere și apoi se răcește sub curent de apă; amestecul nu trebuie să se coloreze în roz.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,5 g fenacetină se dizolvă în 4,5 ml acid sulfuric (R) și se completează cu același solvent la 5 ml; colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

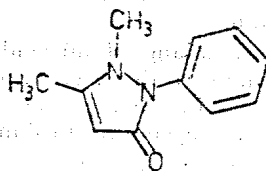
0,5 g fenacetină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic; antipiretic.

PHENAZONUM

Fenazonă

 $C_{11}H_{12}N_2O$ M_r 188,2

Sinonim: antipirină

Fenazona este 1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-onă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_{11}H_{12}N_2O$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau lamele mici, incoloră, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în 1,5 ml alcool, 1,5 ml apă, 1,5 ml cloroform și 110 ml eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g fenazonă se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu fenazonă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 0,5 ml soluție A se diluează cu 4 ml apă, se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*) și 50 mg nitrit de sodiu (*R*); apare o colorație verde.

— 0,5 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se adaugă 0,05 ml clorură de fier (III) 30 g/l (*R*); apare o colorație roșie. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*); colorația devine galbenă.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric (*R*), 0,5 ml formaldehidă (*R*), se încălzește la fierbere și după răcire se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (*R*); se formează un precipitat alb.

Punct de topire: 110 — 113 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2)

pH = 5,4 — 7,6 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. 2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru cloruri (IX.C.13).

Metale grele. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfaji. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,25 g fenazonă se dizolvă în 4,5 ml acid sulfuric (*R*) și se completează cu același solvent la 5 ml; soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

1 g fenazonă se usucă la 60 °C timp de 2 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g fenazonă se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g fenazonă se dizolvă în 25 ml apă, într-un flacon cu dop rodat, se adaugă 5 g acetat de sodiu (*R*), 50 ml iod 0,05 mol/l, se agită și se lasă la întuneric timp de 20 min. Se adaugă 65 ml alcool (*R*), se agită pînă la dizolvare și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (*I*) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

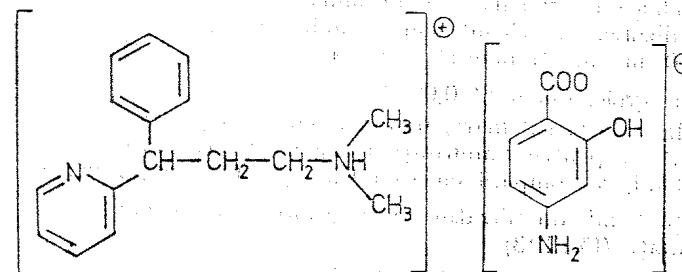
1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,009411 g $C_{11}H_{12}N_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Analgezic; antipiretic.

PHENIRAMINI AMINOSALICYLAS

Aminosalicilat de feniramină

 $C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_7H_7NO_3$ M_r 393,5

Aminosalicilatul de feniramină este p-aminosalicilat de N,N-dimetil-3-fenil-3-(2-piridil)-propilamină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_7H_7NO_3$ și cel puțin 38,3% și cel mult 39,5% $C_7H_7NO_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool, solubil în apă și cloroform, greu solubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g aminosalicilat de feniramină se dizolvă în 18 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml apă și 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-vioacee.

— La 1 ml soluție A se adaugă 4 ml apă și 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se răcește la aproximativ 10 °C, se adaugă 1 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 0,5 ml 2-naftol-soluție (R); apare o colorație roșie și se formează un precipitat roșu.

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml apă, 15 ml acid picric 10 g/l (R) și se ține pe baia de apă timp de 3 min, sub agitare; se formează un precipitat cristalin, care după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C, se topește la 198 — 204 °C sau la 176 — 178 °C (polimorfism).

Punct de topire: 145 — 148 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 6,5 — 7,5 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. 0,5 g aminosalicilat de feniramină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 5 ml apă, apoi se adaugă 10 ml acid acetic 300 g/l (R), se ține pe gheață timp de 5 min și se filtrează. 5 ml filtrat completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru cloruri (IX.C.13).

Fer. 0,5 g aminosalicilat de feniramină se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziduul dizolvat în 2,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și completat cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

— Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfai. 5 ml din filtratul de la „Cloruri“ nu trebuie să dea reacția pentru sulfai (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g aminosalicilat de feniramină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g aminosalicilat de feniramină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Aminosalicilat de feniramină. 0,2 g aminosalicilat de feniramină se dizolvă în 25 ml anhidridă acetică (R), în prealabil neutralizată la albastru de oracet B-soluție (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație roz.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01967 g $C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_7H_7NO_3$.

Acid aminosalicilic. 0,3 g aminosalicilat de feniramină se dizolvă în 20 ml dimetilformamidă (R), în prealabil neutralizată la albastru de timol în dimetilformamidă (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

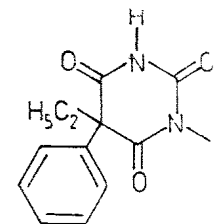
1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01531 g $C_7H_7NO_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antihistaminic.

PHENOBARBITALUM

Fenobarbital



$C_{12}H_{12}N_2O_3$

M_r 232,2

Sinonim: luminal

Fenobarbitalul este 5-etil-5-fenil-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-pirimidintrionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 1010% $C_{12}H_{12}N_2O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în alcool, puțin solubil în cloform, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și de carbonați alcalini.

Soluția A. La 0,5 g fenobarbital se adaugă 25 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 2 min; după răcire se filtrează și soluția filtrată se completează cu apă la 25 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu fenobarbital (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 20 mg fenobarbital se dizolvă în 5 ml alcool (*R*), se adaugă 0,2 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (*R*) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (*R*); apare o colorație violetă.

— La 0,1 g fenobarbital se adaugă 2 ml acid sulfuric (*R*), 0,5 ml acid nitric (*R*) și se încălzește în baia de apă timp de 10 min; apare o colorație galbenă. După răcire, soluția se toarnă, picătură cu picătură, în 10 ml apă și se răcește; se formează un precipitat galben, cristalin. Se adaugă un exces de amoniac concentrat (*R*); precipitatul se dizolvă, iar soluția se colorează în galben-intens (deosebire de barbital).

— 50 mg fenobarbital se dizolvă în 4 ml acid sulfuric (*R*); peste soluție se suprapune 1 ml formaldehidă (*R*) și se încălzește în baia de apă timp de 1–2 min; la zona de contact a celor două lichide apare un inel roșu-vișiniu (deosebire de amobarbital și barbital).

Punct de topire: 174 – 178 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziidul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

5-Fenil-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-pirimidintrionă. La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (*I*); soluția nu trebuie să se coloreze în roșu.

Substanțe organice neutre și bazice. Cel mult 0,2%.

1 g fenobarbital se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, într-o pînie de separare, se adaugă 5 ml apă și se agită cu 25 ml eter (*R*) timp de 1 min. Stratul eteric se spală pe trei ori cu câte 5 ml apă și se aduce cantitativ într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. Eterul se îndepărtează, iar reziduul obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,25 g fenobarbital se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (*R*); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g fenobarbital se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziidul prin calcinare. Cel mult 0,1%.

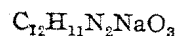
0,5 g fenobarbital se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g fenobarbital se dizolvă în 30 ml dimetilformamidă (*R*) în prealabil neutralizată la albastru de timol în dimetilformamidă (*I*) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02322 g $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ; hipnotic; anticonvulsivant.

PHENOBARBITALUM NATRICUM**Fenobarbital sodic**

M, 254,2

Sinonim: luminal sodic

Fenobarbitalul sodic este 5-etil-5-fenil-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-pirimidintrionă sare de sodiu. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 100,5% $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B); higroscopică.

La aer se carbonatează.

Solubilitate. Solubil în 1,5 ml apă, 10 ml alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g fenobarbital sodic se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 3 ml acid acetic 300 g/l (*R*), se filtrează și soluția filtrată se completează la 25 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu fenobarbital sodic (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 50 mg fenobarbital sodic se dizolvă în 1 ml apă, se adaugă 0,25 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (*R*) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (*R*); apare o colorație violetă.

— La 0,1 g fenobarbital sodic se adaugă 2 ml acid sulfuric (*R*), 0,5 ml acid nitric (*R*) și se încălzește în baia de apă timp de 10 min; apare o colorație galbenă. După răcire, soluția se toarnă, picătură cu picătură, în 10 ml apă și se răcește; se formează un precipitat galben, cristalin. Se adaugă un exces de amoniac concentrat (*R*); precipitatul se dizolvă, iar soluția se colorează în galben-intens (deosebire de barbital sodic).

— Precipitatul obținut la prepararea soluției A, spălat cu apă și uscat la 105 °C, se topește la 173 – 178 °C.

— 50 mg fenobarbital sodic se dizolvă în 4 ml acid sulfuric (R); peste soluție se suprapune 1 ml formaldehidă (R) și se încălzește în baia de apă timp de 1–2 min; la zona de contact a celor două lichide apare un inel roșu-vișiniu (deosebire de amobarbital sodic și barbital sodic).

— Prin calcinare se obține un reziduu care umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescentă și colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. 1,0 g fenobarbital sodic se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfazi. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Fenobarbital. Cel mult 0,5%.

0,5 g fenobarbital sodic se agită cu 25 ml eter (R) timp de 5 min și se filtrează, într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită; eterul se îndepărtează, iar reziduu obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Substanțe organice neutre și bazice. Cel mult 0,2%.

1 g fenobarbital sodic se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, într-o pîlnie de separare, se adaugă 5 ml apă și se agită cu 25 ml eter (R) timp de 1 min. Stratul eteric se spală de trei ori cu câte 5 ml apă și se aduce cantitativ într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. Se evaporă eterul și reziduu obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,25 g fenobarbital sodic se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 7,0%.

1 g fenobarbital sodic se usucă la 130 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 0,3 g fenobarbital sodic se dizolvă în 20 ml metanol (R), se adaugă 1 ml albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu acid perchloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roz.

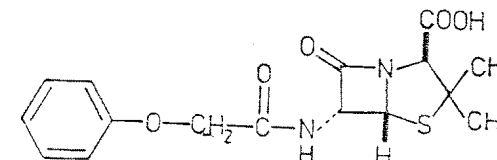
1 ml acid perchloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02542 g $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ; hipnotic; anticonvulsivant.

PHENOXYMETHYLPENICILLINUM

Fenoximetilpenicilină



$C_{16}H_{18}N_2O_5S$

M_r 350,4

Sinonim: penicilină V

Fenoximetilpenicilina este acid (2S, 5R, 6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-fenoxiacetamido-4-itia-1-aza-biciclo [3.2.0] heptan-2-carboxilic, obținută din anumite tulpini de *Penicillium notatum*, din alte microorganisme înrudite sau preparată prin alte metode. Conține cel puțin 95,0% și cel mult 101,0% peniciline totale exprimate în $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ și cel puțin 90,0% și cel mult 100,5% $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 1 600 U.I. fenoximetilpenicilină ($C_{16}H_{18}N_2O_5S$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros sau practic fără miros și cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool, foarte greu solubilă în apă, practic insolubilă în parafină lichidă și uleiuri grase (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu fenoximetilpenicilină (e.n.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 50 mg fenoximetilpenicilină se agită cu 3 ml apă, se adaugă 0,1 g clorhidrat de hidroxilamină (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l. După 5 min se adaugă 1,1 ml acid clorhidric 1 mol/l și 0,15 ml clorură de fer(III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

— La 50 mg fenoximetilpenicilină se adaugă 50 mg sare de sodiu a acidului cromotrop (R) și 2 ml acid sulfuric (R). Eprubeta se introduce într-o baie de glicerol, la 150 °C, timp de 2 min; apare o colorație violetă.

Aspectul soluției. 10 ml soluție 1% m/V în alcool (R) trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

$pH = 2,4 - 4,0$.

Se determină pe soluția obținută după filtrarea suspensiei 0,5% m/V (IX.C.22).

Absorbția luminii. 50 mg fenoximetilpenicilină se dizolvă în 2 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R) 50 g/l; se adaugă 200 ml apă și se completează cu apă la 500 ml, într-un balon cotat. Raportul absorbanțelor, determinate la 268 nm și la 274 nm, trebuie să fie cuprins între 1,20 și 1,25 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g fenoximetilpenicilină se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o suspensie care conține fenoximetilpenicilină 2 000 U.I./ml în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă.

Dozare. Peniciline totale. 0,125 g fenoximetilpenicilină se dizolvă în 2 ml metanol (R) și se completează cu tampon fosfat pH 6,0 (R) la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se omogenizează prin agitare și se lasă în repaus timp de 15 min. Se adaugă 2,4 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10,0 ml iod 0,005 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 15 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

La 2,0 ml soluție-probă se adaugă 10,0 ml iod 0,005 mol/l și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

Diferența dintre cele două titrări reprezintă iodul consumat de penicilinele totale din 2 ml soluție-probă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o soluție-etalon preparată din 0,125 g fenoximetilpenicilină (e.n.) prelucrată în aceleași condiții cu soluția-probă.

Concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{18}N_2O_5S$) a probei se calculează ținând seama de concentrația în peniciline totale (exprimate în $C_{16}H_{18}N_2O_5S$) a etalonului național.

Fenoximetilpenicilină. 0,1 g fenoximetilpenicilină se dizolvă în 4 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R) 50 g/l și se diluează cu apă la 500 ml, într-un balon cotat. Se determină absorbanta soluției la 268 nm folosind ca lichid de compensare un amestec format din 4 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R) 50 g/l și apă la 500 ml, într-un balon cotat.

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 268 \text{ nm} = 34,8.$$

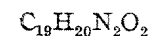
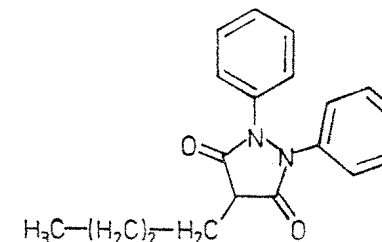
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebunări. Antibiotic.

PHENYLBUTAZONUM

Fenilbutazonă



M_r 308,4

Fenilbutazonă este 1,2-difenil-4-butilpirazolidin-3,5-dionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{19}H_{20}N_2O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte greu solubilă în apă; se dizolvă în 1,8 ml clorofom, 15 ml eter, 25 ml alcool (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 1,5 g fenilbutazonă se agită cu 30 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 2 min, se răcește, se adaugă 5 ml acid nitric 250 g/l (R), se filtrează și soluția filtrată se completează la 30 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0005% m/V în hidroxid de sodiu 0,01 mol/l prezintă un maxim la 264 nm (IX.C.24.1).

— La 20 mg fenilbutazonă se adaugă 1 ml acid acetic 300 g/l (R), 2 ml acid clorhidric (R) și se încălzește pe baia de apă; amestecul se răcește, se adaugă 5 ml apă și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,05 ml nitrit de sodiu-soluție (R); apare o colorație galbenă. La 1 ml din această soluție se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 0,05 ml 2-naftol-soluție (R); se formează un precipitat roșu-brun.

Punct de topire: 105 – 108 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției în alcool. 0,15 g fenilbutazonă se dizolvă în 4 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 5 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația a 5 ml soluție-etalon preparată din 0,10 ml cupru-E.c., 0,50 ml fer-E.c. și apă la 50 ml (IX.C.2).

Aspectul soluției în hidroxid de sodiu. 1 g fenilbutazonă se dizolvă în 20 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se lasă în repaus la 25 °C timp de

3 h; soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2). Absorbanța soluției, determinată la 420 nm în cuvă de 4 cm, trebuie să fie de cel mult 0,20 (IX.C.24.1).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 1 g fenilbutazonă se dizolvă în 20 ml acid sulfuric (R) și se lasă în repaus la 25 °C timp de 30 min; soluția trebuie să fie limpede (IX.C.14). Absorbanța soluției, determinată la 420 nm, în cuvă de 4 cm, trebuie să fie de cel mult 0,40 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,2%.

1 g fenilbutazonă se usucă la 80 °C, în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g fenilbutazonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g fenilbutazonă se dizolvă în 30 ml acetonă (R), în prealabil neutralizată la roșu de fenol-soluție (I), se adaugă 15 ml apă și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație roz-violetă.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,03084 g $C_{19}H_{20}N_2O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic; antiinflamator.

PHENYLHYDRARGYRI BORAS

Borat de fenilmercur

Boratul de fenilmercur este un amestec echimolecular de hidroxid de fenilmercur și borat de fenilmercur ($C_{12}H_{13}BHg_2O_4M_r$ 633,2) sau forma sa deshidratată ($C_{12}H_{11}BHg_2O_3M_r$ 615,2). Conține cel puțin 59,0% și cel mult 66,0% mercur și cel puțin 9,4% și cel mult 10,4% borat, exprimat în acid boric, raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust astrigent, metalic (IX.B).

Solubilitate. Foarte puțin solubil în apă și alcool (IX.C.1).

Identificare

— 50 mg borat de fenilmercur se dizolvă în 5 ml apă și se adaugă 0,1 ml sulfură de sodiu-soluție (R); se formează un precipitat alb care se înnește prin încălzire.

— La 50 mg borat de fenilmercur se adaugă 2 ml acid sulfuric (R) și 0,2 ml acid nitric (R). Soluția se răcește și se diluează cu 100 ml apă; se degajează un miros caracteristic de nitrobenzen.

— La 50 mg borat de fenilmercur se adaugă 2 ml alcool (R), 1 ml acid sulfuric (R) și se aprinde; vaporii formați ard cu flacără verde.

Punct de topire: 175 — 180 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 40 mg borat de fenilmercur se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 20 ml apă, într-un flacon cu dop rotat. Soluția se încălzește la fierbere timp de 30 s, se răcește, se închide flaconul și se lasă în repaus timp de 10 min. 10 ml din această soluție trebuie să fie limpezi. O eventuală opalescență nu trebuie să fie mai intensă decât opalescența unei soluții-etalon preparate din 5 ml soluție-etalon de ion sulfat (0,01 mg/ml), 1 ml clorură de bariu 50 g/l (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 3,5 ml apă (IX.C.2).

pH = 6,0 — 8,0 (0,5% m/V; dizolvare prin încălzire) (IX.C.22).

Metale grele (mercur ionic). Cel mult 0,02%.

0,10 g borat de fenilmercur se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml apă. După răcire, amestecul se agită timp de 30 s cu 0,1 g iodură de potasiu (R) și 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează (soluția-probă). 5 ml soluție-probă completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb). La ambele soluții se adaugă câte 0,5 g clorură de amoniu (R), 0,25 ml amoniac concentrat (R) și 0,15 ml sulfură de sodiu-soluție (R). Se agită și se compară după 1 min. Colorația soluției-probă nu trebuie să fie mai intensă decât colorația soluției-etalon.

Nitrați. 50 mg borat de fenilmercur se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 2 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și se toarnă pe pereții eprubetei 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 4,5%.

0,5 g borat de fenilmercur se usucă la 105 °C timp de 2 h (IX.C.15).

Dozare. Mercur. 0,3 g borat de fenilmercur se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 100 ml apă. Se răcește, se adaugă 3 ml acid nitric (R), 2 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se

titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică persistentă.

1 ml tiocianat de amoniu 0,1 mol/l corespunde la 0,02006 g mercur.

Borat. La 0,3 g borat de fenilmercur se adaugă 1 g carbonat de potasiu (R), 1 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se topește într-un creuzet de platină sau de nichel. Calcinarea amestecului se efectuează, cu precauție, numai sub nișă, evitînd calcinarea în cuptor. După răcire, reziduu se dizolvă în 10 ml apă, prin încălzire și agitare repetată; soluția se filtrează și se aduce cantitativ într-un flacon de 150 ml (creuzetul și filtratul se spală de trei ori cu cîte 5 ml apă). Soluția filtrată se neutralizează, cu precauție, cu acid clorhidric 100 g/l (R), în prezență de 0,1 ml roșu de metil-soluție (I), se încălzește la fierbere timp de 30 s, se răcește la 10 – 15 °C și se neutralizează cu acid clorhidric 0,1 mol/l sau hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație portocalie. Se adaugă 10 ml glicerol (R) și se neutralizează din nou cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pentru menținerea colorației portocalii. Se adaugă 0,2 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz-persistent.

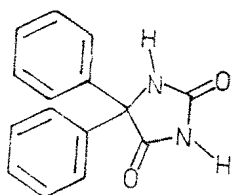
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,006183 g H_3BO_3 .

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic; dezinfectant.

PHENYTOINUM

Fenitoină



$C_{15}H_{12}N_2O_2$

M_r 252,3

Sinonim: difenilhidantoină

Fenitoina este 5,5-difenil-2,4-imidazolidindionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{15}H_{12}N_2O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, fără gust (IX.B). Se topește la aproximativ 290 °C (cu descompunere).

Solubilitate. Puțin solubilă în cloroform, greu solubilă în alcool și eter, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. La 2,0 g fenitoină se adaugă 40 ml apă proaspăt fiartă și se încălzește la fierbere timp de 2 min; se răcește, se filtrează și soluția filtrată se completează la 40 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu fenitoină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 50 mg fenitoină se adaugă 2 ml amoniac 100 g/l (R), se încălzește la fierbere, apoi se adaugă, treptat, un amestec format din 1,5 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R) și 0,5 ml amoniac 100 g/l (R); se formează un precipitat roz-violet.

Aspectul soluției. 0,2 g fenitoină se dizolvă în 8 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se completează cu același solvent la 10 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 5,4 – 7,2 (soluția A)(IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat, (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g fenitoină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g fenitoină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g fenitoină se dizolvă în 40 ml alcool (R) în prealabil neutralizat în prezență de 1 ml timolftaleină-soluție (I) și se titrează imediat cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră. Se adaugă 1 ml piridină anhidră (R), 25,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, 0,5 ml fenolftaleină-soluție (I), 0,25 ml timolftaleină-soluție (I) și se titrează în continuare cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz, care persistă timp de 1 min. Se mai adaugă 5,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l; dacă dispare colorația roz se continuă titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

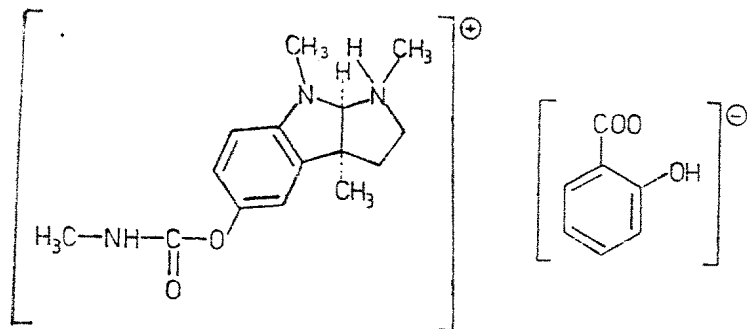
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02523 g $C_{15}H_{12}N_2O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Anticonvulsivant.

PHYSOSTIGMINI SALICYLAS

Salicilat de fizostigmină

 $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot C_7H_6O_3$ M_r 413,5

Sinonim: salicilat de ezerină

Salicilatul de fizostigmină este metilcarbamat de (3a*S*, 8a*R*)-1, 2, 3 3a, 8, 8a-hexahidro-1,3a, 8-trimetilpiro-10[2, 3-*b*]indol-5-il. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,0% $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot C_7H_6O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incolore, lucioase, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

La aer, la lumină și la căldură sau în contact cu urme de metale se colorează în roșu.

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform, solubil în alcool și apă, puțin solubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g salicilat de fizostigmină se dizolvă în 40 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C și după răcire se completează cu același solvent la 50 ml.

Soluția B. 30 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 250 g/l (R) și se filtrează.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu salicilat de fizostigmină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 5 mg salicilat de fizostigmină se dizolvă în 0,5 ml amoniac 100 g/l (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; se obține un reziduu albastru care se dizolvă în 3 ml alcool (R); se adaugă 1 ml acid acetic 300 g/l (R) și 2 ml apă; apare o colorație și o fluorescență roșie.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă.

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație roșie.

Punct de topire: 184 – 187 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ până la -94° (1% m/V în apă; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A proaspăt preparată trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în roșu. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în galben.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție B se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfati. La 10 ml soluție B se adaugă 1 ml nitrat de bariu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Ezeridină. La 5 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 1 ml iodat de potasiu (R) 0,01 mol/l și 1 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în violet.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 50 mg salicilat de fizostigmină se dizolvă în 4,5 ml acid sulfuric (R) și se completează cu același solvent la 5 ml; soluția trebuie să fie incoloră. După 10 min colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g salicilat de fizostigmină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g salicilat de fizostigmină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g salicilat de fizostigmină se dizolvă în 30 ml cloroform (R), se adaugă galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid-percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație roșu-violetă.

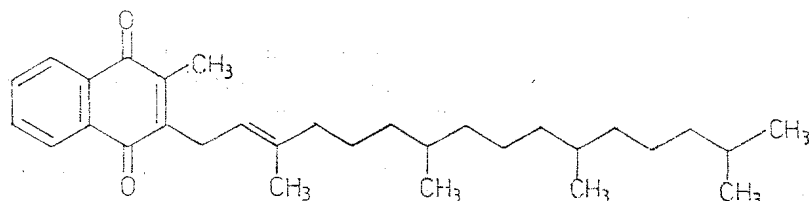
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,04135 g $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot C_7H_6O_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de căldură, în cantități care să nu depășească 1 g. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Colinergic, folosit în intoxicația cu atropină și cu antidepresive triciclice; local folosit ca miotic.

PHYTOMENADIONUM

Fitomenadionă

 $C_{31}H_{46}O_2$ M_r 450,7*Sinonim*: vitamina K_1

Fitomenadionă este 2-metil-3-fetil-1, 4-naftochinonă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{31}H_{46}O_2$.

Descriere. Lichid vâcos, limpede, galben, aproape fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în cloroform și eter, puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în 2, 2, 4-trimetilpentan (R) prezintă patru maxime: la 243 nm, la 249 nm, la 261 nm și la 270 nm și patru minime: la 228 nm, la 246 nm, la 254 nm și la 266 nm (IX.C.24.1).

— La 50 mg fitomenadionă se adaugă 10 ml metanol (R) și 1 ml hidroxid de potasiu (R) 200 g/l în metanol (R); apare o colorație verde, care după încălzire devine brun-vioacee.

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,525 - 1,529$ (IX.C.5.6).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor unei soluții 0,001% m/V în 2, 2, 4-trimetilpentan (R), determinate la 254 nm și la 249 nm, trebuie să fie cuprins între 0,70 și 0,75 (IX.C.24.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g fitomenadionă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g fitomenadionă se dizolvă în 80 ml 2, 2, 4-trimetilpentan (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml din această soluție se diluează cu 2, 2, 4-trimetilpentan (R) la 100 ml, într-un balon cotat. 10 ml soluție se diluează cu 2, 2, 4-trimetilpentan (R) la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanța la 249 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 249 nm = 420.

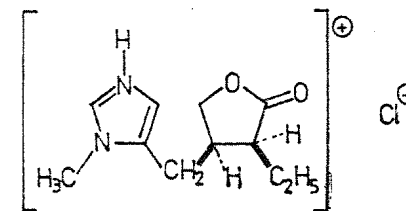
Atenție! Determinarea se efectuează ferit de lumină.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antagonist al anticoagulantelor cumarinice; vitamină antihemoragică.

PILOCARPINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de pilocarpină

 $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ M_r 244,7

Clorhidratul de pilocarpină este clorhidrat de (3S, 4R)-3-etil-4-[(1-metil-5H-imidazol-2-il)metil]-dihidro-2(3H)-furanonă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B); higroscopice.

Solubilitate. Solubil în 0,3 ml apă, 3 ml alcool, greu solubil în cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de pilocarpină se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 0,05 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R), 1 ml benzen (R), 2 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și se agită; stratul benzenic se colorează în albastru-violet.

— 1 ml soluție A se diluează cu 1 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 199 – 204 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +89^\circ$ până la $+92^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 3,8 – 5,2 (2,5% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Nitrați. 0,5 ml soluție A se amestecă cu 2 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Alealoizi străini. 0,5 ml soluție A se diluează cu 0,5 ml apă și se adaugă 0,25 ml amoniac concentrat (R); soluția trebuie să rămână limpede.

— 2,5 ml soluție A se diluează cu un volum egal de apă și se adaugă 0,1 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 20 mg clorhidrat de pilocarpină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14) și nu trebuie să se coloreze la adăugarea de 0,5 ml acid nitric (R).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de pilocarpină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de pilocarpină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g clorhidrat de pilocarpină se dizolvă în 10 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 30 ml clorofom (R), 0,3 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-vioacee.

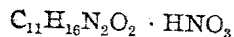
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02447 g $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Colinergic, folosit în intoxicația cu atropină; local în glaucom, iridociclite.

PILOCARPINI NITRAS

Nitrat de pilocarpină



M_r 271,3

Nitratul de pilocarpină este nitrat de (3S, 4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-dihidro-2(3H)-furanonă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 8 ml apă, 160 ml alcool, practic insolubil în clorofom și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g nitrat de pilocarpină se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), 0,05 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R), 1 ml benzen (R), 2 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) și se agită; stratul benzenic se colorează în albastru-violet.

— 1 ml soluție A se diluează cu 1 ml apă și se amestecă cu 2 ml acid sulfuric (R). Se adaugă, cu precauție, pe pereții eprubetei 2 ml sulfat de fer (II)-soluție (R); la zona de contact a celor două lichide se formează un inel brun.

Punct de topire: 174–178 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ pînă la $+83^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 5 ml soluție 10% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

$pH = 4,0 - 5,2$ (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,005%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Alealoizi străini. 0,5 ml soluție A se diluează cu 0,5 ml apă și se adaugă 0,25 ml amoniac concentrat (R); soluția trebuie să rămână limpede.

— 2,5 ml soluție A se diluează cu un volum egal de apă, se adaugă 0,1 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 20 mg nitrat de pilocarpină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14) și nu trebuie să se coloreze la adăugarea de 0,5 ml acid nitric (R).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 0,5%.

0,5 g nitrat de pilocarpină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g nitrat de pilocarpină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g nitrat de pilocarpină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 30 ml acid acetic anhidru (R). După răcire se adaugă 5 ml anhidridă acetică (R), 0,05 ml verde malachit în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru de la verde la galben, trecind prin verde-gălbui.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02713 g $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Colinergic, folosit în intoxicația cu atropină; ideal în glaucom, iridociclite.

PINI MONTANAE AETHEROLEUM

Ulei volatil de jneapăn

Ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din frunzele și ramurile tinere ale arbustului *Pinus mugo Turra (Pinus montana Mill.) (Pinaeae)*.

Uleiul volatil de jneapăn trebuie să corespundă prevederilor de la „Aetherolea” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 4,0% și cel mult 10,0% esteri exprimați în acetat de bornil ($C_{12}H_{20}O_2$).

Descriere. Lichid limpede, incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic aromat și gust dulceag, apoi arzător și amar.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: toluen (R)-acetat de etil (R) (95:5).

Soluție de aplicat: ulei volatil de jneapăn 1,0% V/V în cloroform (R). Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică, într-un punct, 10 μ l din soluția de mai sus.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă trebuie să apară o pată de culoare galben-cenușie, cu Rf de aproximativ 0,65 (acetat de bornil).

Pe cromatogramă mai pot să apară și alte pete.

Densitate: $d_{20}^{20} = 0,855 - 0,875$ (IX.C.3).

Putere rotatorie: $\alpha_D^{20} = -3^\circ$ pînă la -15° (IX.C.4).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,475 - 1,481$ (IX.C.5.6).

Indice de aciditate. Cel mult 4,0 (IX.C.5.1).

Solubilitate în alcool. 1 ml ulei volatil de jneapăn se agită cu 8 ml alcool 90°; soluția trebuie să fie limpede sau cel mult slab opalescentă (IX.C.2).

Dozare. 2 g ulei volatil de jneapăn se dizolvă în 6 ml alcool (R), se adaugă 0,5 ml fenolftaleină-soluție (I), se neutralizează cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool, se adaugă 10,0 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 1 h. După răcire, se adaugă 25 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 0,25 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la dispariția colorației roșii.

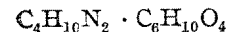
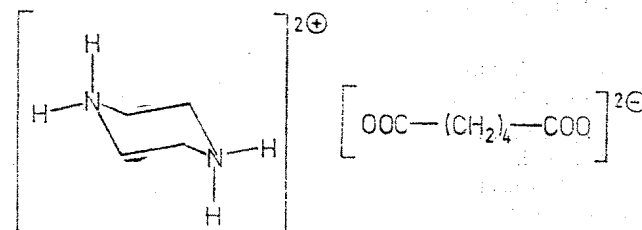
În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool corespunde la 0,09814 g $C_{12}H_{20}O_2$.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic.

PIPERAZINI ADIPAS

Adipat de piperazină



M_r 232,3

Adipatul de piperazină este adipat de hexahidropirazină. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 100,5% $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$.

Descriere. Cristale incolor sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust acru și slab amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în apă, insolubil în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g adipat de piperazină se dizolvă în 45 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu adipat de piperazină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 10 ml soluție A se aduc într-o pîlnie de separare, se adaugă 1 ml acid clorhidric (R), se agită, se lasă în repaus timp de 15 min și precipitatul format se extrage cu eter (R). Soluția eterică separată se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R) și după îndepărtarea eterului, reziduu obținut, uscat la 105 °C, se topește la 151 – 155 °C.

— 5 ml soluție A se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R) și se adaugă 1 ml tetraiodobismutat (III) de potasiu-soluție (R); se obține un precipitat roșu-închis.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 – 6,0 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb)

Sulfai. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g adipat de piperazină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g adipat de piperazină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g adipat de piperazină se dizolvă în 20 ml acid acetic anhidru (R), prin încălzire la aproximativ 40 °C, se adaugă galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

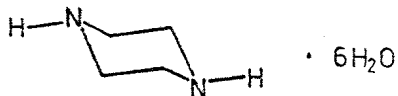
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01161 g $C_4H_{10}N_2 \cdot C_4H_{10}O_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acriune farmacologică și întrebuințări. Antihelmintic.

PIPERAZINUM HEXAHYDRICUM

Piperazină hexahidrat



$C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$

M_r 194,2

Piperazina hexahidrat este hexahidropirazină cu șase molecule de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 100,5% $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$.

Descriere. Cristale incolor, transparente, fără miros sau cu miros slab de amină, cu gust leșios și răcoritor (IX.B); delicvescente.

La aer absoarbe dioxid de carbon.

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în alcool, apă și glicerol, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g piperazină hexahidrat se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

– 5 ml soluție A se acidulează cu acid clorhidric 100 g/l (R) și se adaugă 1 ml tetraiodobismutat (III) de potasiu-soluție (R); se formează un precipitat roșu-închis.

– La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R); se formează un precipitat alb.

Punct de topire: 43 – 45 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă și incoloră (IX.C.2).

Amoniu. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R); nu trebuie să se formeze un precipitat galben.

Cloruri. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru cloruri (IX.C.13).

Sulfai. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfai (IX.C.13)

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,5 g piperazină hexahidrat se dizolvă, cu precauție, în 1 ml acid sulfuric (R); soluția obținută trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,01%.

1 g piperazină hexahidrat se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 1 g piperazină hexahidrat se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid sulfuric 0,25 mol/l pînă la colorație portocalie.

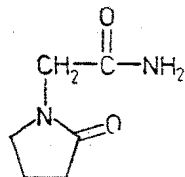
1 ml acid sulfuric 0,25 mol/l corespunde la 0,04855 g $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acriune farmacologică și întrebuințări. Antihelmintic.

PIRACETAMUM

Piracetam

 $C_6H_{10}N_2O_2$ M_r 142,2

Piracetamul este 2-oxo-1-pirolidinil-acetamidă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 100,5% $C_6H_{10}N_2O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, cu miros slab caracteristic și gust amar (IX.B).

Solubilitatea. Ușor solubil în apă, solubil în alcool și metanol, insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g piracetam se dizolvă în 10 ml apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu piracetam (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 1 ml soluție A se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Punct de topire: 151 — 154 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R)-acid acetic (R) (75 : 20 : 2).

Soluție de aplicat: piracetam 1,0% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică, într-un punct, 10 μl din soluția de mai sus (100 μg piracetam).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer timp de 10 min, se ține apoi în vapori de iod (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare piracetamului, de culoare brună, cu R_f de aproximativ 0,70, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g piracetam se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g piracetam se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g piracetam se dizolvă în 10 — 15 ml apă și se aduce cantitativ cu 100 ml apă în balonul de distilare al unui aparat de distilare prin antrenare cu vapori de apă. Capătul inferior al refrigerentului se cufundă într-un flacon de 250 ml, care conține 40 ml acid sulfuric 0,05 mol/l și se procedează în continuare conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice“ (IX.C.20).

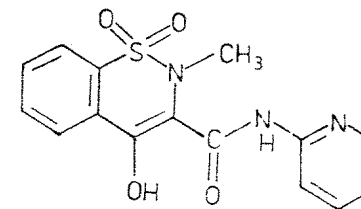
1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,01422 g $C_6H_{10}N_2O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Activator al metabolismului cerebral; nootrop.

PIROXICAMUM

Piroxicam

 $C_{15}H_{12}N_3O_4S$ M_r 331,4

Piroxicamul este 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{15}H_{12}N_3O_4S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau foarte slab gălbuie (IX.B).

Solubilitate. Greu solubil în acetonă, alcool, metanol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi diluați și în soluții de hidroxizi alcalini.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric (R) 0,01 mol/l în metanol (R) prezintă două maxime: la 245 nm și la 330 nm (IX.C.24.1).

— 5 ml din soluția preparată anterior se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 0,2 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-vișinie.

Punct de topire: 197 — 201 °C (IX.C.10).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: benzen (R)-acetonă (R)-acid acetic (R) (20 : 4 : 1).

Soluție de aplicat: piroxicam 2,0% m/V în acetonă (R) (dizolvare prin încălzire la fierbere).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică, într-un punct, 10 μl din soluția de mai sus (200 μg piroxicam).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare piroxicamului, nu trebuie să apară alte pete.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g piroxicam se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g piroxicam se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g piroxicam se dizolvă în 30 ml acid acetic (R), în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație verde.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03314 g C₁₅H₁₃N₂O₄S.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiinflamator; analgezic; antipiretic.

PIX CADI**Gudron de ienupăr**

Sinonime: *Pix Juniperi*, *Pix oxycedri*, *Oleum Cadini*

Gudron obținut prin distilarea uscată a părților lemnoase ale arbus-tului *Juniperus oxycedrus* L. (*Cupressaceae*).

Descriere. Lichid uleios, limpede, galben în strat subțire și roșu-brun închis sau negru-brun în strat gros, cu miros empireumatic și gust amărui-arzător (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 5 ml eter și 9 ml alcool. Miscibil în orice porție cu acid acetic, cloroform și 1-pentanol (IX.C.1).

Soluția eterică separă în timp un precipitat floconos, practic insolubil în apă.

Densitate: $d_{20}^{20} = 0,960 - 1,030$ (IX.C.3).

Soluția A. 2,0 g gudron de ienupăr se agită timp de 3 min, cu 20 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C și după răcire se filtrează.

Identificare

— Soluția A este colorată în galben sau în galben-brun și are reacție acidă la hîrtia de turnesol albastră (I).

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,15 ml nitrat de diaminargint (R); se formează un precipitat negru.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,15 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșie care devine roșu-brună, apoi violet-brună.

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,1 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R); apare o colorație galben-brună pînă la roșiatică.

— La 3 ml soluție A se adaugă 0,25 ml apă de brom (R); se formează un precipitat alb-gălbui.

Gudron de pin. 1 ml gudron de ienupăr se agită energic cu 15 ml eter de petrol (R) și se filtrează; 10 ml filtrat se agită cu 10 ml acetat de cupru (II) 50 g/l (R). 5 ml din lichidul supernatant se diluează cu 5 ml eter (R), într-o pînie de separare și se agită; soluția trebuie să se coloreze în brun-gălbui și nu în verde.

— 1 ml gudron de ienupăr trebuie să se dizolve imediat și fără reziduu în 9 ml alcool (R).

Gudron de fag. 1 ml gudron de ienupăr se agită cu 19 ml apă timp de 10 min și se filtrează. 3 ml filtrat se agită cu 3 ml hidroxid de calciu-soluție (R); amestecul trebuie să se coloreze în roșu-brun și nu în galben-deschis.

— Prin distilarea fracționată a 50 g gudron de ienupăr trebuie să se obțină următoarele volume de distilat:

până la 150 °C, cel mult 1 ml distilat;

între 150 și 200 °C, cel puțin 25 ml distilat;

între 200 și 250 °C, cel puțin 15 ml distilat (IX.C.11).

Fracțiunea de distilat obținută între 200 și 250 °C este folosită la identificarea gudronului de fag în gudronul de ienupăr; 0,15 ml din această fracțiune se dizolvă în 3 ml eter de petrol (R), se agită cu 3 ml hidroxid de bariu-soluție (R) și se lasă în repaus; lichidul supernatant nu trebuie să se coloreze în albastru.

Cenușă. Cel mult 0,3%.

1 g gudron de ienupăr se calcinează până la masă constantă (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic; parazitoid.

PODOPHYLLI RESINA

Podofilină

Sinonim: Podophyllum

Amestec de rășini obținute prin precipitare cu apă, eventual ușor acidulată, dintr-un extract alcoolic obținut din rizomul și rădăcinile plantelor *Podophyllum peltatum* L. sau *Podophyllum hexandrum* Royle (*P. emodi* Wall.) (*Berberidaceae*).

Descriere. Bucăți friabile, de culoare brun-cenușie, sau pulbere amorfă, de culoare brun-deschis sau galben-verzuie, cu miros caracteristic și gust amar, arzător; iritantă pentru mucoase.

Solubilitate. Parțial solubilă în apă încălzită la aproximativ 70 °C din care precipită la răcire, în cloroform, eter și amoniac concentrat 37,5% V/V (IX.C.1).

Identificare

— 10 mg pulbere de podofilină se dizolvă în 1 ml alcool (R) și se adaugă 2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă până la galben-verzuie (*Podophyllum peltatum*), sau portocalie până la roșie-brună (*Podophyllum hexandrum*).

— 0,4 g pulbere de podofilină se dizolvă în 3 ml alcool 60°, se adaugă 0,5 ml hidroxid de potasiu 1 mol/l în apă și se agită; amestecul nu se gelifică timp de 1 h (*Podophyllum peltatum*), sau se transformă într-un gel consistent (*Podophyllum hexandrum*).

Substanțe insolubile în alcool. Cel mult 2,5%.

1 g pulbere de podofilină se agită cu 20,0 ml alcool (R) timp de 10 min și se filtrează printr-un creuzet filtrant G₂, în prealabil cîntărit. Flaconul și creuzetul filtrant se spală de două ori cu câte 5 ml alcool (R). Creuzetul filtrant cu reziduu se usucă la 105 °C până la masă constantă.

Substanțe insolubile în amoniac concentrat 37,5% V/V. Cel mult 10,0% (*Podophyllum peltatum*) sau cel puțin 36,0% și cel mult 60,0% (*Podophyllum hexandrum*).

1 g pulbere de podofilină se agită cu 30,0 ml amoniac concentrat (R) 37,5% V/V timp de 30 min și se filtrează printr-un creuzet filtrant G₂, în prealabil cîntărit. Flaconul și creuzetul filtrant se spală cu 30 ml apă. Filtrarea și spălarea trebuie să se efectueze în cel mult 10 min. Creuzetul filtrant cu reziduu se usucă la 105 °C până la masă constantă.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

1 g podofilină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 1,0%.

2 g podofilină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Caustic.

POLYMYXINI B SULFAS

Sulfat de polimixină B

Sulfatul de polimixină B este un amestec de sulfați de polipeptide care se obțin din anumite tulpini de *Bacillus polymyxa* sau se prepară prin alte metode.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 6000 U.I. polimixină B/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, fără miros sau practic fără miros, fără gust (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, greu solubil în alcool și cloroform (IX.C.1).

Soluția A. 0,25 g sulfat de polimixină B se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: celuloză microcristalină (R).

Dacă producătorul nu prevede altfel, se agită energic 15 g celuloză microcristalină (R) și 55 ml apă, într-un flacon conic cu dop rotat, timp

de 1 min. După întinderea stratului pe plăci, acestea se usucă la aer timp de 30 min, apoi în etuvă la 80 °C timp de 20 min.

Developant: 1-butanol (R)-piridină (R)-acid clorhidric 1 mol/l (15: 15: 10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: sulfat de polimixină B 1,0% m/V.

5 mg sulfat de polimixină B se dizolvă într-un amestec format din 0,5 ml acid clorhidric (R) și 0,5 ml apă și se încălzește la 134 °C timp de 3 h, într-un tub de sticlă ermetic închis. Se răcește, se taie tubul de sticlă la unul din capete și conținutul se evaporă pe baia de apă, pînă la dispariția mirosului de acid clorhidric, iar reziduul se dizolvă în 5 ml apă.

Soluția b: sulfat de polimixină B (e.n.) 1,0% m/V. Se prepară în mod identic cu soluția a.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (50 μg sulfat de polimixină B);

b: 5 μl soluție b (50 μg sulfat de polimixină B-e.n.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start. Se scoate, se usucă la aer timp de 15 min, se pulverizează uniform cu ninhidrină (R) 2 g/l în 1-butanol (R), se ține în etuvă la 105 °C timp de 15 min și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară pete asemănătoare cu petele din dreptul punctului b.

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se agită; se adaugă 0,05 ml sulfat de cupru (III) (R) 69,3 g/l; apare o colorație violetă.

— La 3 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt - E.c., 0,60 ml fer - E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 5,0 — 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Pierdere prin uscare. Cel mult 6,0%.

0,5 g sulfat de polimixină B se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

0,5 g sulfat de polimixină B se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține sulfat de polimixină B 20 000 U.I./ml în clorură de sodiu-soluție izotonică apirogenă (R).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține sulfat de polimixină B 1 200 U.I./ml în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă.

Sterilitate. Sulfatul de polimixină B trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

Observație. *Impuritățile pirogene și sterilitatea se determină numai în cazul sulfatului de polimiximă B care se administrează pe cale parenterală.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

POLYSORBATUM 80

Polisorbat 80

Sinonime: oleat de sorbimacrogol 300, monooleat de polioxietilen-80 sorbitan, tween 80

Tensioactiv neionic constituit dintr-un amestec de monoesteri ai acidului oleic cu sorbitolul sau cu anhidridele acestuia (sorbitani), copolimerizați cu aproximativ 20 de molecule de oxid de etilen pentru fiecare moleculă de sorbitol sau de sorbitan.

Descriere. Lichid viscos, limpede, galben pînă la galben-brun, cu miros slab caracteristic și gust slab amar urmat de o senzație de căldură (IX.B). Diluat cu apă produce prin agitare o spumă abundentă.

Solubilitate. Miscibil cu acetat de etil, alcool, apă, cloroform, eter, metanol, toluen și uleiuri grase, practic insolubil în benzină, eter de petrol și parafină lichidă (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g polisorbat 80 se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— 2 ml soluție A se încălzesc la fierbere; soluția se tulbură și după răcire devine limpede.

— La 5 ml soluție A se adaugă, picătură cu picătură, apă de brom (R); apa de brom se decolorează.

— La 5 ml soluție A se adaugă 3 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se obține o soluție limpede care după răcire și acidulare cu 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) devine puternic opalescentă.

— La 1 ml soluție A se adaugă 5 ml hexatiocianatocobaltat (II) de amoniu-soluție (R), 3 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în albastru.

— 6 ml polisorbat 80 formează cu 4 ml apă o masă gelatinoasă (deosebire de polisorbat 20).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,060 - 1,100$ (IX.C.3).

Indice de aciditate. Cel mult 2,0 (IX.C.5.1).

Indice de hidroxil: 65 - 85 (IX.C.5.3).

Indice de iod: 19 - 24 (IX.C.5.4).

Indice de saponificare: 45 - 60 (IX.C.5.7).

Viscozitate dinamică: $\eta_{25} = 400 - 600$ mPa.s (IX.C.12).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt - E.c., 0,30 ml fer - E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 5,0 - 7,0 (50% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 3,0%.

1 g polisorbitat 80 se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

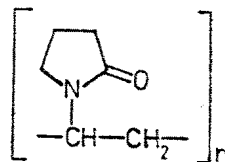
Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,15%.

1 g polisorbitat 80 se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece.

POLYVIDONUM

Polividonă



$(C_6H_9NO)_n$

Sinonime: polivinilpirolidonă, PVP, povidonă

Polividonă este un polimer al 1-vinil-2-pirolidonei care prezintă catenă liniară sau legături încrucișate (cros-povidonă). Viscozitatea în soluții, exprimată prin valoarea K, este de cel puțin 10 și de cel mult 95. Conține cel puțin 11,8% și cel mult 13,0% nitrogen raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere fină albă sau alb-găbuie, fără miros sau cu miros slab caracteristic, fără gust (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Polividonă cu catenă liniară este solubilă în alcool, apă, cloroform și glicerol, insolubilă în acetonă, benzen și eter. Polividonă cu legături încrucișate este practic insolubilă în alcool, apă, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g polividonă cu catenă liniară se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu polividonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 0,5 ml soluție A, diluată cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 10 ml, se adaugă 4 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R); se formează un precipitat galben-portocaliu.

— La 3 ml soluție A se adaugă 0,5 ml iodură de potasiu-soluție saturată și 1 ml iod 0,05 mol/l; se formează imediat un precipitat dens, flocculat, roșu-brun.

— În 10 ml apă se suspendă 1 g polividonă cu legături încrucișate, se adaugă 0,1 ml iod 0,05 mol/l și se agită timp de 30 s. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se agită din nou; nu trebuie să apară o colorație albastră.

Valoarea K. Se determină pentru polividonă cu catenă liniară și se admit următoarele limite:

— pentru o valoare K de 15 sau mai mică — cel puțin 85,0% și cel mult 115,0% din valoarea K declarată;

— pentru o valoare K mai mare de 15 — cel puțin 90,0% și cel mult 108,0% din valoarea K declarată.

Polividonă neuscată, echivalentă la 5 g substanță uscată, pentru valoarea K declarată mai mică sau egală cu 18 și la 1 g substanță uscată, pentru valoarea K declarată mai mare de 18, se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Se ține soluția la $25 \pm 0,1$ °C timp de 1 h și se determină viscozitatea relativă față de apă cu viscozimetrul Übbelohde. Valoarea K se calculează conform formulei:

$$K = \frac{\sqrt{300 \cdot c \cdot \log \eta_{rel} + (c + 1,5 \cdot c \cdot \log \eta_{rel})^2}}{0,15 \cdot c + 0,003 \cdot c^2} + 1,5 \cdot c \cdot \log \eta_{rel} - c$$

în care:

c = concentrația în polividonă uscată (% m/V);

η_{rel} = viscozitatea relativă a soluției față de apă.

Masa moleculară medie viscozimetrică se calculează conform formulei:

$$\bar{M} = 22,22 (K + 0,075 \cdot K^2)^{1,65}$$

Aspectul soluției. Soluția 25% m/V trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții de iod (R) 0,0002 mol/l (IX.C.2).

pH = 3,0 – 7,0 (soluție 1% m/V) (IX.C.22).

5,0 – 8,0 (suspensie 1% m/V) (IX.C.22).

Arsen. Cel mult 0,00015%.

O masă corespunzătoare la 3,3 g polividonă uscată se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedeul II” (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Aldehide. Cel mult 0,2% (exprimate în acetaldehidă).

20 g polividonă se aduc într-un balon cu fund rotund care conține 180 ml acid sulfuric (R) 9 mol/l, se atașează un refrigerent cu reflux și se încălzește la fierbere timp de 45 min. Se îndepărtează refrigerentul inițial, se montează un refrigerent pentru distilare și se colectează aproximativ 100 ml distilat, într-un balon care conține 20 ml clorhidrat de hidroxilamină 69,5 g/l (R) al cărui pH a fost în prealabil ajustat la 3,1 și care se introduce în baia de gheață. Soluția distilată se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la pH 3,1.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,04405 g acetaldehidă.

N-vinilpirolidonă. Cel mult 0,2%.

10 g polividonă cu catenă liniară se dizolvă într-un amestec format din 50 ml metanol (R) și 150 ml apă, se adaugă 1 g acetat de sodiu (R) și iod 0,05 mol/l până când soluția nu se mai decolorează, apoi încă 10 ml iod 0,05 mol/l. Se lasă la întuneric timp de 30 min, se adaugă amidon-soluție (I) și se titrează excesul de iod cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,0055 g N-vinilpirolidonă.

Substanțe solubile în apă. Cel mult 1,5%.

25 g polividonă cu legături încrucișate se aduc într-un balon cotelat de 250 ml, se adaugă 200 ml apă și se agită energic timp de 1 h. Se lasă în repaus până sedimentează substanța solidă. Se filtrează prin hîrie de filtru cu porii fini aproximativ 100 ml supernatant. 50 ml filtrat se aduc într-un flacon în prealabil cîntărit, se evaporă la siccitate, se usucă la 105 °C timp de 3 h și se cîntărește reziduul.

Pierdere prin uscare. Cel mult 5,0%.

0,5 g polividonă se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

2 g polividonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține polividonă 50 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Dozare. 0,15 g polividonă se prelucrează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice” (IX.C.20).

Încălzirea probei cu amestecul oxidant se efectuează la flacără mică, până cînd se obține o soluție de culoare verde (după aproximativ 48 h), apoi se continuă încălzirea încă 4 h.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de umiditate.

Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze denumirea substanței, valoarea K sau masa moleculară medie viscozometrică.

PREDNISOLONI ACETAS

Acetat de prednisolonă



M_r 402,5

Acetatul de prednisolonă este 21-acetoxi-11 β ,17-dihidroxi-1,4-pregna-dien-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{23}H_{30}O_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte puțin solubil în alcool, clorofom, dioxan și metanol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

– Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acetat de prednisolonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

– 2 mg acetat de prednisolonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație verde care devine roșu-vișinie. La adăugarea de 10 ml apă colorația dispăre și se formează un precipitat cenușiu.

– 10 mg acetat de prednisolonă se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

– 50 mg acetat de prednisolonă se dizolvă în 2 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește în baia de apă timp de 1 min. După răcire se adaugă 2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se încălzește din nou în baia de apă; se percepe un miros caracteristic de acetat de etil.

Punct de topire: 234 – 236 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ până la $+119^\circ$ (1% m/V în dioxan R; dizolvare prin încălzire; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor soluției 0,001% m/V în alcool absolut (R), determinate la 240 nm și la 263 nm, trebuie să fie cuprins între 1,50 și 1,70 (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄(R).

Develoant: cloroform (R)-acetonă (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: acetat de prednisolonă 0,50% m/V în alcool (R);

Soluția b: acetat de prednisolonă 0,0150% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (100 μg acetat de prednisolonă);

b: 20 μl soluție b (3 μg acetat de prednisolonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu develoant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare acetatului de prednisolonă, mai apar și alte pete suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g acetat de prednisolonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acetat de prednisolonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17)

Dozare. 50 mg acetat de prednisolonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

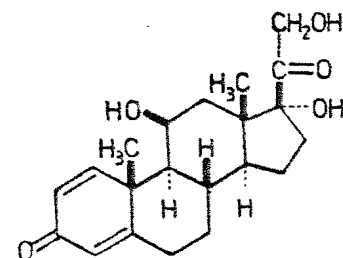
$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 370.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Glucocorticoid folosit ca antiinflamator, antialergic, imunosupresiv.

PREDNISOLONUM

Prednisolonă



$C_{21}H_{28}O_5$

M, 360,4

Prednisolona este 11β,17,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{21}H_{28}O_5$, raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust amar, persistent (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în alcool și dioxan, puțin solubilă în acetonă, foarte puțin solubilă în cloroform, practic insolubilă în apă și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu prednisolonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 2 mg prednisolonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație verde care devine roșu-vișinie. La adăugarea de 10 ml apă colorația dispăre și se formează un precipitat cenușiu.

— 10 mg prednisolonă se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

Punct de topire: 227 – 230 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +96^\circ$ pînă la $+102^\circ$ (1% m/V în dioxan R; dizolvare prin încălzire; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄(R).

Develoant: cloroform (R)-acetonă (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: prednisolonă 1,0% m/V în alcool (R);

Soluția b: prednisolonă 0,030% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 5 μl 5 μl soluție a (50 μg prednisolonă);

b: 5 μl 5 μl soluție b (1,5 μg prednisolonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare prednisolonei, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,0%.

0,5 g prednisolonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g prednisolonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg prednisolonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 240 nm.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 415.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Glucocorticoid folosit ca anti-inflamator, antialergic, imunosupresiv.

PREDNISONI ACETAS**Acetat de prednisonă**

M_r 400,5

Acetatul de prednisonă este 21-acetoxi-17-hidroxi-1,4-pregnadien-3,11,20-trionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$ raportat o substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în acetonă și cloroform, greu solubil în alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1)

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu acetat de prednisonă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 2 mg acetat de prednisonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă care devine roșie și în lumina ultravioletă se observă o fluorescență verde.

— 10 mg acetat de prednisonă se dizolvă în 2 ml alcool (R), se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu.

— 10 mg acetat de prednisonă se dizolvă în 1 ml alcool absolut (R), se adaugă 5 ml fenilhidrazină (R) 1 g/l în acid sulfuric (R) și se încălzește timp de câteva minute pe baia de apă, la aproximativ 60 °C; apare o colorație galben-intens.

— 50 mg acetat de prednisonă se dizolvă în 2 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește în baia de apă timp de 1 min. După răcire se adaugă 2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se încălzește din nou în baia de apă; se percepe un miros caracteristic de acetat de etil.

Punct de topire: 230 – 240 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$ pînă la $+190^\circ$ (1% m/V în dioxan R; dizolvare prin încălzire; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică“ trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor soluției 0,001% m/V în alcool absolut (R), determinate la 240 nm și la 263 nm, trebuie să fie cuprins între 1,85 și 2,05 (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Dezvoltant: Cloroform (R)-acetonă (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: acetat de prednisonă 2,0% m/V în cloroform (R);

Soluția b: acetat de prednisonă 0,060% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (100 μg acetat de prednisonă);

b: 5 μl soluție b (3 μg acetat de prednisonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare acetatului de prednisonă, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g acetat de prednisonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acetat de prednisonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg acetat de prednisonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

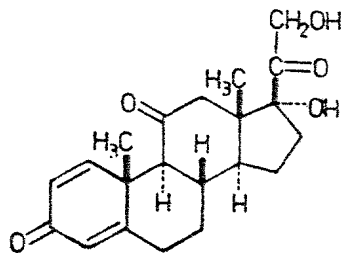
$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 385.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.
Separandum.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Glucocorticoid folosit ca antiinflamator, antialergic, imunosupresiv.

PREDNISONUM

Prednisonă



$C_{21}H_{26}O_5$

M_r 358,4

Prednisona este 17,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,11,20-trionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{21}H_{26}O_5$ raportat la substanța ascată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust amar, persistent (IX.B).

Solubilitate. Foarte puțin solubilă în alcool, alcool absolut, cloroform și dioxan, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu prednisonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 2 mg prednisonă se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); în timp apare o colorație verde-gălbuie care devine galben-portocalie. Soluția nu este fluorescentă. Prin expunere la lumina ultravioletă prezintă o fluorescență verde. La adăugarea de 10 ml apă colorația devine galbenă, apoi, treptat, verde-albăstrui (deosebire de acetat de cortizonă și de hidrocortizonă).

— 10 mg prednisonă se dizolvă în 1 ml alcool (R), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

Punct de topire: 227 – 230 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +167^\circ$ pînă la $+175^\circ$ (1% m/V în dioxan R; dizolvare prin încălzire; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Devolpant: cloroform (R)-acetona (R) (80:20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: prednisonă 1,0% m/V în dioxan (R);

Soluția b: prednisonă 0,030% m/V în dioxan (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (50 μg prednisonă);

b: 5 μl soluție b (1,5 μg prednisonă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare prednisonului, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g prednisonă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g prednisonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg prednisonă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

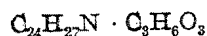
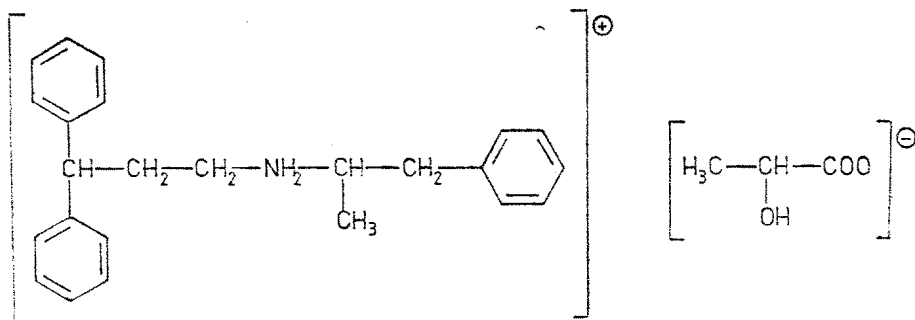
$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 430.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.
Separandum.

Aceiune farmacologică și întrebuințări. Glucocorticoid folosit ca anti-inflamator, antialergic, imunosupresiv.

PRENYLAMINI LACTAS

Lactat de prenilamină



M_r 419,6

Lactatul de prenilamină este lactat de N-(2-benzhidriletil)-N-(α -metilfenetil)amină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{24}H_{27}N \cdot C_3H_5O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în alcool și cloroform, greu solubil în apă și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g lactat de prenilamină se agită timp de 5 min cu un amestec format din 4 ml acid nitric 100 g/l (R) și 36 ml apă și se filtrează; soluția filtrată se completează la 40 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu lactat de prenilamină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,04% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 259 nm (IX.C.24.1).

— 10 mg lactat de prenilamină se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 2 ml iod-iodurat-soluție (R) și hidroxid de sodiu 100 g/l (R) în exces; se formează un precipitat galben și se percepe un miros caracteristic de iodoform.

Punct de topire: 137 – 142 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,10 g lactat de prenilamină se dizolvă în 5 ml alcool (R); soluția trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

8 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Develoant: alcool (R)-apă-amoniac concentrat (R) (46:3,5:0,5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de prenilamină 5,0% m/V în cloroform (R);

Soluția b: clorhidrat de prenilamină 0,010% m/V în cloroform (R);

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție a (500 μ g lactat de prenilamină);

b: 10 μ l soluție b (1 μ g lactat de prenilamină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu develoant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se ține în vapori de iod (R) timp de 10 min.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare lactatului de prenilamină, de culoare brună, mai apar și alte pete brune, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei brune din dreptul punctului b. Pata albastră de pe cromatogramă, corespunzătoare ionului lactat, nu se ia în considerare.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g lactat de prenilamină se usucă la 105 °C timp de 2 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g lactat de prenilamină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g lactat de prenilamină se dizolvă în 30 ml metanol (R), se adaugă albastru de timol în metanol (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație violetă.

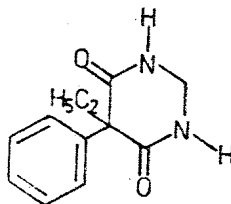
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,04196 g $C_{24}H_{27}N \cdot C_3H_5O_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Aceiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos.

PRIMIDONUM

Primidonă

 $C_{12}H_{14}N_2O_2$ M_r 218,3

Primidona este 5-etildihidro-5-fenil-4,6-(1H,5H)-pirimidindionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_{12}H_{14}N_2O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Greu solubilă în alcool, foarte greu solubilă în apă, practic insolubilă în alți solvenți organici (IX.C.1).

Soluția A. 0,30 g primidonă se agită cu 30 ml apă timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 30 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu primidonă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

Observație. Dacă apar diferențe între spectre, substanța de analizat și substanța de referință se recrystalizează din alcool (R) și determinarea se repetă.

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,04% m/V în alcool (R) prezintă trei maxime: la 251 nm, la 257 nm și la 264 nm (IX.C.24.1).

— La 0,1 g primidonă se adaugă 5 ml acid cromotropic-sare de sodiu în acid sulfuric (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 30 min; apare o colorație albastră.

— La 0,2 g primidonă se adaugă 0,2 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se topește amestecul; se percepe un miros de amoniac.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția se colorează în galben sau în portocaliu. La adăugare de cel mult 0,5 ml acid clorhidric 0,01 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roz.

Punct de topire: 279 – 281 °C (IX.C.10).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Fenobarbital. La 0,50 g primidonă se adaugă 3 ml cloroform (R), se agită timp de 2 min și se filtrează. În filtrat se adaugă 0,15 ml piridină (R), 2 ml sulfat de cupru (II) (R) 10 g/l și se agită; stratul cloroformic trebuie să rămână incolor.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g primidonă se usucă la 130 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g primidonă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g primidonă se prelucrează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice” (IX.C.20).

1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,01091 g $C_{12}H_{14}N_2O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiepileptic.

PRIMULAE RHIZOMA CUM RADICIBUS

Rădăcină de ciuboșica cucului

Rizomul și rădăcina plantelor *Primula veris* L. și/sau *Primula elatior* (L.) Hill (*Primulaceae*) uscate după recoltare. Conțin cel puțin 10,0% saponine cu acțiune hemolitică.

Descriere. Caractere macroscopice. Rizomi drepecți sau recurbați lungi de 2 – 10 cm, groși de 0,3 – 0,5 cm, cu suprafața neregulată, cu numeroase cicatrice foliare sau tulpinale și numeroase rădăcini sau resturi de rădăcini, lungi de 5 – 10 cm, cu diametrul de aproximativ 1 mm, cu striatii longitudinale fine. Rizomii și rădăcinile sînt la exterior gălbui sau brun-cenușiu deschis la *Primula veris* și brun-roșcate la *Primula elatior*, iar în interior albicioase la ambele specii.

Miros slab, mai pronunțat prin umectare, asemănător anasonului la *Primula veris* și salicilatului de metil la *Primula elatior*; gust înțepător (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a rizomului prezintă o epidermă formată din celule poligonale, un parenchim cortical cu celule cu pereții îngroșați, un endoderm cu îngroșări lenticulare și un periciclu pluristratificat care înconjoară cilindrul central, puțin dezvoltat în comparație cu parenchimul cortical, cu 12 — 20 fascicule libero-lemnoase, așezate în cerc, cu vase mai ales reticulate. Parenchimul medular este format din celule cu pereții îngroșați, prevăzuți cu punctuații. În parenchimul medular al rizomilor de *Primula elatior* se află grupuri izolate de celule pietroase galben-verzi, punctate, care lipsesc la *Primula veris*. În parenchimul cortical și medular se găsesc granule de amidon cu un diametru de 5 — 12 μm .

Secțiunea transversală a rădăcinii prezintă o rizodermă cu celule galben-brune, rotunjite sau sub formă de peri, un parenchim cortical cu celule cu pereții îngroșați, un endoderm cu îngroșări lenticulare și un periciclu care înconjură cilindrul central, puțin dezvoltat în comparație cu parenchimul cortical, cu 6 — 8 fascicule libero-lemnoase. În parenchimul cortical se află granule de amidon.

Pulberea, de culoare brun-cenușiu deschis, prezintă fragmente de rizodermă cu celule galben-brune, rotunjite sau sub formă de peri, fragmente de parenchim cortical cu celule cu pereții îngroșați, vase cu îngroșări reticulate și granule de amidon de mărimi și forme diferite. Pulberea de *Primula elatior* mai prezintă și grupuri de celule pietroase, galben-verzi, punctate. Lipsesc fibrele de sclerenchim și cristalele de oxalat de calciu (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: 1-butanol (R)-acid acetic (R)-apă (50:10:40). Amestecul se agită într-o pîlnie de separare timp de 5 min și se lasă în repaus timp de 2 h; se îndepărtează stratul inferior.

Soluții de aplicat:

Soluția a: La 1 g pulbere de rădăcină de ciuboțica cucului se adaugă de ml alcool diluat (R), într-un balon cu dop rotat și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 15 min; după răcire se filtrează;

Soluția b: escină (s.r.) 0,25% m/V în alcool diluat (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a;

b: 20 μl soluție b (50 μg escină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm, apoi se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, pînă la apariția și intensificarea colorației petelor (5 — 10 min) și se examinează imediat la lumina zilei.

Înainte de pulverizare, pe cromatograma examinată în lumina ultravioletă la 254 nm, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară următoarele pete (valoarea R_r este calculată față de pata escinei — s.r., din dreptul punctului *b*, al cărei R_f este de aproximativ 0,35):

— o pată cu R_r de aproximativ 1,6;

— o pată cu R_r de aproximativ 2,5.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *b*, mai pot să apară și alte pete slab vizibile.

După pulverizare, pe cromatograma examinată la lumina zilei, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată de culoare violet-intens, cu R_r de aproximativ 1 față de pata escinei (s.r.), de culoare albastru-violetă, din dreptul punctului *b*. Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, mai pot să apară și alte pete, de culoare violetă, gălbuie sau brun-verzuie.

— Secțiunea transversală a rizomului sau a rădăcinii se umectează cu o picătură de acid sulfuric (R); după 2 — 3 min apare o colorație roz.

— La 0,5 g pulbere de rădăcină de ciuboțica cucului se adaugă 10 ml soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4, preparată conform prevederilor de la „Dozarea saponinelor cu acțiune hemolitică din produsele vegetale“ (IX.D.7) și se încălzește la fierbere timp de 2 min; se filtrează prin vată. Filtratul se completează la 10 ml cu soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4. La 1 ml din această soluție se adaugă 1 ml suspensie de hematii 2% V/V, preparată conform prevederilor de la „Dozarea saponinelor cu acțiune hemolitică din produsele vegetale“ (IX.D.7). Se agită ușor, evitînd formarea spumei. Amestecul trebuie să se clarifice imediat și să prezinte o colorație roșie, uniformă, datorită hemolizei.

Cynanehum vincetoxieum (L.) Pers. Secțiunea transversală a rizomului sau a rădăcinii se umectează cu o picătură de acid sulfuric (R); după 2—3 min nu trebuie să apară o colorație brun-închis sau neagră.

Părți din aceleași plante. Rizomi și rădăcini înnegrite, cel mult 3,0%; rizomi cu resturi de tulpini lungi de cel mult 5 mm, cel mult 4,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 4,0% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g rădăcină de ciuboțica cucului se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 11,0%.

1 g rădăcină de ciuboțica cucului se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 4,0% (IX.C.17).

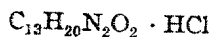
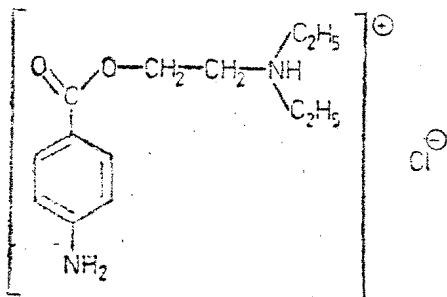
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea saponinelor cu acțiune hemolitică din produsele vegetale“ (IX.D.7), luînd în lucru 0,2 g pulbere de rădăcină de ciuboțica cucului (V).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Expectorant.

PROCAINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de procaină

M_r 272,8

Sinonim: novocaină

Clorhidratul de procaină este clorhidrat de 4-aminobenzoat de 2-diethyl-aminoetil. Conține cel puțin 99,5% și cel mult 101,0% $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, producând pe limbă o anestezie trecătoare (IX.B).

La lumină se colorează.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, solubil în alcool, greu solubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de procaină se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de procaină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric (R), 0,1 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 0,15 ml 2-naftol-soluție (R); se formează un precipitat roșu-cărmiziu.

— La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R)-soluție saturată; soluția rămâne neschimbată. Se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); se separă picături uleioase. Se adaugă 0,25 ml iod 0,05 mol/l și se încălzește la aproximativ 40 °C; se formează iodoform, cu miros caracteristic.

— La 5 ml soluție A se adaugă 0,15 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,25 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l; soluția se decolorează.

— 2 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 154 – 158 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 1,0 g clorhidrat de procaină se dizolvă în 10 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 – 6,5 (soluția A) (IX.C.22).

Arsen. 0,50 g clorhidrat de procaină nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,20 g clorhidrat de procaină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de procaină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de procaină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de procaină se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 1 mol/l, se adaugă 10 ml apă, 1 g bromură de potasiu (R), 0,1 ml tropeolină 00-soluție (I) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab gălbuie.

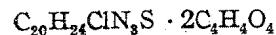
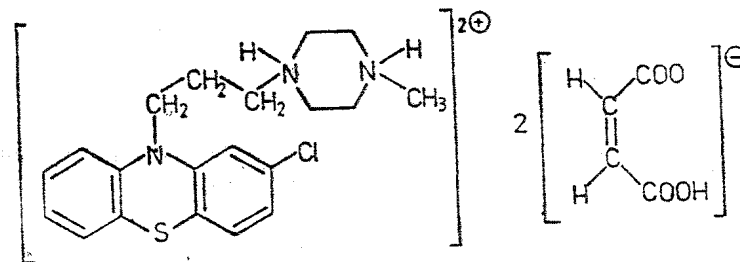
1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02728 g $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Anestezic local.

PROCHLORPERAZINI HYDROGENOMALEAS

Hydrogenomaleat de prochlorperazină

M_r 606,1

Hydrogenomaleatul de prochlorperazină este dihydrogenomaleat de 2-cloro-10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]fenotiazină. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_{20}H_{24}ClN_3S \cdot 2C_4H_4O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Greu solubil în cloroform prin încălzire la aproximativ 50 °C, foarte greu solubil în benzen, practic insolubil în alcool, apă și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu hidrogenomaleat de prochlorperazină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în metanol (*R*) prezintă două maxime: la 257 nm și la 312 nm și două minime: la 225 nm și la 280 nm (IX.C.24.1).

— La 20 mg hidrogenomaleat de prochlorperazină se adaugă 3 – 4 ml sulfat de fer (III) în acid sulfuric (*R*); apare o colorație violetă.

— 0,2 g hidrogenomaleat de prochlorperazină se dizolvă într-un amestec format din 5 ml apă și 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*). Soluția obținută se extrage de trei ori cu câte 10 ml eter (*R*). La stratul apos se adaugă 2 ml apă de brom (*R*), se încălzește pe baie de apă timp de 10 min și se răcește. Se adaugă 0,1 ml rezorcinol (*R*) 3,3 g/l în acid sulfuric (*R*); apare o colorație albastru-cenușie.

Punct de topire: 198 – 205 °C (IX.C.10).

pH = 3,5 – 4,5.

50 mg hidrogenomaleat de prochlorperazină se agită cu 100 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se filtrează și se determină imediat pH-ul (IX.C.22).

Cloruri. 50 mg hidrogenomaleat de prochlorperazină se dizolvă în 2 ml acid nitric 250 g/l (*R*) și se completează cu apă la 10 ml; soluția nu trebuie să dea reacția pentru cloruri (IX.C.13).

Metale grele. Reziduuul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfați, 50 mg hidrogenomaleat de prochlorperazină se dizolvă în 10 ml apă acidulată cu 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*); soluția nu trebuie să dea reacția pentru sulfați (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (*R*).

Developant: ciclohexan (*R*)-acetonă (*R*)-dietilamină (*R*) (80:10:10)

Soluții de aplicat:

Soluția a: hidrogenomaleat de prochlorperazină 2,0% m/V într-un amestec format din 5 volume de dietilamină (*R*) și 95 volume de metanol (*R*);

Soluția b: hidrogenomaleat de prochlorperazină 0,010% m/V într-un amestec format din 5 volume de dietilamină (*R*) și 95 volume metanol (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (200 μg hidrogenomaleat de prochlorperazină);

b: 10 μl soluție b (1 μg hidrogenomaleat de prochlorperazină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lîngă pata principală, corespunzătoare hidrogenomaleatului de prochlorperazină, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g hidrogenomaleat de prochlorperazină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g hidrogenomaleat de prochlorperazină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

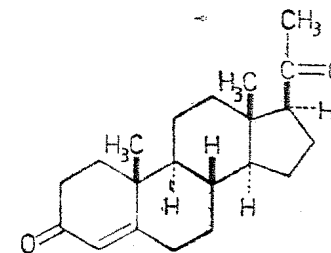
Dozare. 0,3 g hidrogenomaleat de prochlorperazină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 40 ml acid acetic anhidru (*R*). După răcire se adaugă 20 ml dioxan (*R*), 0,1 ml cristal violet în acid acetic anhidru (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,0303 g C₂₀H₂₄ClN₂S · 2C₄H₄O₄.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.* Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiemetic; antipsihotic.

PROGESTERONUM

Progesteronă



C₂₁H₃₀O₂

M_r 314,5

Progesterona este 4-pregnen-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% C₂₁H₃₀O₂ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros (IX.B).

Cristalizează în două forme polimorfe (α -progesterona și β -progesterona) cu puncte de topire diferite.

Solubilitate. Solubilă în acetonă, alcool, cloroform și eter, greu solubilă în uleiuri grase, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,250 g progesteronă se dizolvă în 20 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotate.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu progesteronă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în alcool (R) prezintă un maxim la 240 nm (IX.C.24.1).

— 0,1 g progesteronă se dizolvă în 2 ml metanol (R), se adaugă 15 ml 2,4-dinitrofenilhidrazină în acid acetic (R), se încălzește la fierbere timp de 1 min și după 1 h se filtrează. Precipitatul, după spălare cu metanol (R), recristalizare de două ori din acetonă (R) și uscare la 105 °C timp de 2 h se topește la 278–282 °C (cu descompunere).

Punct de topire (IX.C.10): α -progesteronă = 127 – 133 °C;
 β -progesteronă = 121 – 123 °C.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = +186^\circ$ pînă la $+196^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Substanțe organice ușor carbonizabile. La 0,5 ml soluție A se adaugă 0,3 ml acid sulfuric (R), picătură cu picătură, sub răcire pe gheață, și 1,2 ml alcool (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14) și fără fluorescență.

Impurități înrudite chimie. Se procedează conform prevederilor la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Dezvoltant: cloroform (R)-acetat de etil (R) (2:1).

Soluții de aplicat:

Soluția a: progesteronă 1,0% m/V într-un amestec de volume egale de alcool (R) și cloroform (R);

Soluția b: progesteronă 0,010% m/V într-un amestec de volume egale de alcool (R) și cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție a (100 μ g progesteronă);

b: 10 μ l soluție b (1 μ g progesteronă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lîngă pata principală, corespunzătoare progesteronei, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g progesteronă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. 0,5 g progesteronă se calcinează cu acid sulfuric (R); nu trebuie să rămînă un reziduu ponderabil (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g progesteronă se dizolvă în 50 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool (R) la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

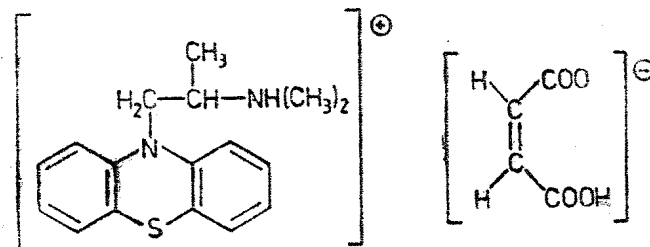
$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 240 nm = 540.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Progestativ.

PROMETHAZINI HYDROGENOMALEAS

Hidrogenomaleat de prometazină



$C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_4H_4O_4$

M_r 400,5

Hidrogenomaleatul de prometazină este hidrogenomaleat de (RS)-10-[2-(dimetilamino)propil]-10H-fenotiazină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_4H_4O_4$ și cel puțin 28,7% și cel mult 29,3% $C_4H_4O_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină, slab gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în acid acetic, alcool, cloroform și dioxan, puțin solubil în apă prin încălzire la aproximativ 50 °C (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu hidrogenomaleat de prometazină (s.r.) prin dizolvare în cloroform (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă un maxim la 249 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg hidrogenomaleat de prometazină se adaugă 5 ml acid sulfuric (R); soluția se colorează în roșu. Colorația se intensifică în timp. Prin încălzire colorația devine brună.

— La 0,3 g hidrogenomaleat de prometazină se adaugă 5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se extrage de două ori cu câte 25 ml eter (R); soluțiile eterice reunite se spală de două ori cu câte 5 ml apă. Se îndepărtează apa și soluția eterică se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R). Se îndepărtează eterul, iar reziduul alb obținut se topește la 128 — 133 °C (acid maleic).

Aspectul soluției. 0,2 g hidrogenomaleat de prometazină se dizolvă în 8 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 10 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 3,7 — 4,7 (1,0% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g hidrogenomaleat de prometazină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g hidrogenomaleat de prometazină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Hidrogenomaleat de prometazină. 0,5 g hidrogenomaleat de prometazină se dizolvă în 30 ml cloroform (R), se adaugă 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație violetă.

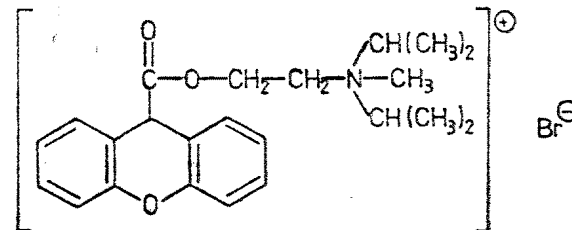
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,04005 g $C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_4H_4O_4$.

Acid maleic. 0,3 g hidrogenomaleat de prometazină se dizolvă în 30 ml dimetilformamidă (R), se adaugă 0,1 ml albastru de timol în dimetilformamidă (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,0058 g $C_4H_4O_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Antihistaminic; antiemetic; sedativ.

PROPANTHELINI BROMIDUM**Bromură de propantelină**

$C_{23}H_{30}BrNO_3$

M_r 448,4

Bromura de propantelină este bromură de N-metil-N-(1-metiletil)-N-[2-[(9H-xanten-9-il-carbonil)oxi]etil]-2-propanaminiiu. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{23}H_{30}BrNO_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau foarte slab gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Ușor solubilă în alcool, apă și cloroform, practic insolubilă în benzen și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu bromură de propantelină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în metanol (R) prezintă două maxime: la 246 nm și la 282 nm (IX.C.24.1).

— 0,2 g bromură de propantelină se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se fierbe timp de 2 — 3 min. După răcire se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează. Precipitatul obținut (acid xantenoic), spălat cu apă, cristalizat din alcool 50° și uscat la 105 °C, se topește la aproximativ 215 °C. La 10 mg cristale de acid xantenoic se adaugă 5 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galben-verzucă, cu fluorescență galbenă.

— 50 mg bromură de propantelină se dizolvă în 5 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb-gălbui, cazeos.

Punct de topire: 156 — 162 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,30 g bromură de propantelină se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 5,0 — 6,0 (2% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: 1,2-dicloretan (R)-metanol (R)-acid formic anhidru (R)-apă (56:24:1:1).

Soluții de aplicat:

Soluția a: bromură de propantelină 1,0% m/V în cloroform (R);

Soluția b: bromură de propantelină 0,020% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg bromură de propantelină);

b: 10 μl soluție b (2 μg bromură de propantelină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare bromurii de propantelină, cu *R_f* de aproximativ 0,60, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g bromură de propantelină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g bromură de propantelină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g bromură de propantelină se dizolvă în 40 ml cloroform (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,1 ml galben de metanal în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violacee.

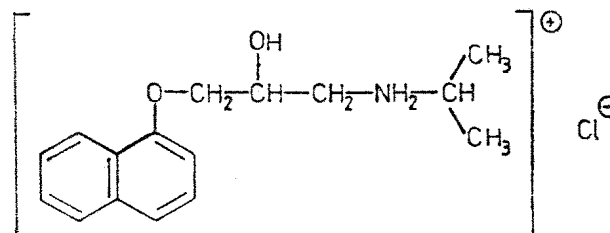
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,04484 g C₂₃H₃₀BrNO₃.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Anticolinergic, folosit ca anti-secretor și antispastic digestiv.

PROPRANOLOLI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de propranolol



C₁₆H₂₁NO₂ · HCl

M_r 295,8

Clorhidratul de propranolol este clorhidrat de 1-izopropilamino-3-(1-naftiloxi)-propan-2-ol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₁₆H₂₁NO₂ · HCl raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust slab amar și ușor anesteziant (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în metanol, solubil în alcool și apă, greu solubil în cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de propranolol (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% m/V în metanol (R) prezintă trei maxime: la 290 nm, la 306 nm și la 319 nm (IX.C.24.1).

— 0,2 g clorhidrat de propranolol se dizolvă în 6 ml apă (la nevoie se încălzește). După răcire se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și se extrage de două ori cu câte 5 ml eter (R). Extractele eterice reunite se spală cu apă pînă cînd apele de spălare nu mai sînt alcaline la fenolftaleină-soluție (I), se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R) și se evaporă la sicitate. Reziduu obținut, uscat la 50 °C, în vid, timp de 1 h, se topește la 92—96 °C.

— 0,3 g clorhidrat de propranolol se dizolvă în 10 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 161—164 °C (IX.C.10).

pH = 5,0—6,0 (1% m/V) (IX..22C).

Arsen. 0,20 g clorhidrat de propranolol nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: benzen (R)-acetonă (R)-metanol (R) (60:30:10) (în vas cromatografic nesaturat).

Soluții de aplicat:

Soluția a: clorhidrat de propranolol 10,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: clorhidrat de propranolol 0,020% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (1 000 μg clorhidrat de propranolol);

b: 10 μl soluție b (2 μg clorhidrat de propranolol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm, apoi se pulverizează consecutiv cu vanilină în alcool (R) și cu acid sulfuric (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare clorhidratului de propranolol, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g clorhidrat de propranolol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de propranolol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g clorhidrat de propranolol se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, într-un amestec format din 30 ml acid acetic (R) și 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), în prealabil neutralizat la galben de metanil în dioxan (I). Se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație violetă.

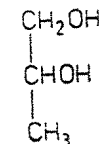
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02958 g C₁₆H₂₁NO₂ · HCl.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiadrenergic (beta-blocant), folosit ca antiaritmie, antianginos, antihipertensiv.

PROPYLENGLYCOLUM

Propilenglicol



C₃H₈O₂

M_r 76,10

Propilenglicolul este 1,2-propandiol.

Descriere. Lichid viscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce-amărui (IX.B); higroscopic.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în acetonă, alcool, apă și cloroform, ușor solubil în eter, insolubil în uleiuri grase (IX.C.1).

Identificare

— La 0,5 g propilenglicol se adaugă 5 ml piridină (R), 2 g clorură de p-nitrobenzol (R), fin pulverizate. Se încălzește la fierbere timp de 1 min și se aduce cantitativ, sub agitare, peste 15 ml apă răcită la 2–8 °C. Se filtrează, iar precipitatul se spală cu 20 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R) soluție saturată, 20 ml apă, se usucă la temperatura camerei și se dizolvă în alcool 80°, prin încălzire la fierbere. Se filtrează imediat și se lasă să se răcească; se formează cristale care, după uscare la 105 °C timp de 1 h, se tolesc la 123–128 °C.

— La 1 g propilenglicol se adaugă 0,5 g hidrogenosulfat de potasiu (R), se agită și se încălzește ușor; se degajează miros de fructe.

— La 5 g propilenglicol se adaugă 5 ml cloroform (R); se obține un amestec omogen (deosebire de glicerol).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,035 - 1,038$ (IX.C.3).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,431 - 1,433$ (IX.C.5.6).

Punct de fierbere: 184–189 °C (IX.C.7).

Aciditate. 10 ml propilenglicol se diluează cu 50 ml apă, se adaugă 0,5 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz, persistentă timp de 30 s. Trebuie să se folosească cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Cloruri. Cel mult 0,007%.

0,1 g propilenglicol se dizolvă în 8 ml apă, se completează cu același solvent la 10 ml și se compară cu 7 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,07 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

1,0 g propilenglicol se dizolvă în 8 ml apă, se completează cu același solvent la 10 ml și se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb) (IX.C.13).

Substanțe oxidante. 10 g propilenglicol se diluează cu 5 ml apă, într-un flacon cu dop rodat. Se adaugă 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se ține la întuneric timp de 15 min. Se adaugă 2 ml iodură de potasiu-soluție (R), se lasă în repaus timp de 5 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,05 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 1 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

Substanțe reducătoare. La 1 g propilenglicol se adaugă 1 ml amoniac 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă încălzită la aproximativ 60 °C timp de 5 min. Soluția nu trebuie să se coloreze în galben. Se adaugă imediat 0,15 ml nitrat de argint 0,1 mol/l și se lasă în repaus timp de 5 min. Soluția nu trebuie să prezinte nici o modificare.

Apă. Cel mult 0,2%.

5 g propilenglicol se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

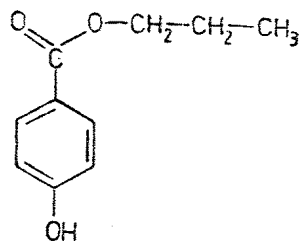
Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,01%.

50 g propilenglicol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise.

PROPYLIS PARAHYDROXYBENZOAS

p-Hidroxi benzoat de n-propil



$C_{10}H_{12}O_3$

M_r 180,2

Sinonim: nipasol

p-Hidroxi benzoatul de n-propil este 4-hidroxi benzoat de n-propil. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{12}O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale mici incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar și arzător, producând pe limbă o slabă anestezie (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în acetonă, alcool, clorofom și eter, puțin solubil în uleiuri grase, foarte puțin solubil în glicerol, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 5,0 g p-hidroxi benzoat de n-propil fin pulverizate se agită timp de 2 min cu 80 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, se răcește și se completează la 100 ml cu apă proaspăt fiartă și răcită; se filtrează.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,0005% m/V în alcool (R) prezintă un maxim la 258 nm (IX.C.24.1).

— 20 mg p-hidroxi benzoat de n-propil se dizolvă în 1 ml alcool (R) se adaugă 3 ml apă și 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă care la adăugarea de 2 ml alcool (R) devine galbenă.

— 0,1 g p-hidroxi benzoat de n-propil se dizolvă în 2 ml alcool (R), se adaugă 5 ml nitrat de mercur (I) în acid nitric (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat, iar lichidul supernatant se colorează în roșu.

Punct de topire: 95 — 98 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,50 g p-hidroxi benzoat de n-propil se dizolvă în 5 ml alcool (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. 0,20 g p-hidroxi benzoat de n-propil se dizolvă în 5 ml alcool (R); se adaugă 0,1 ml verde de bromcrezol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. Trebuie să se folosească cel mult 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfati. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru sulfati (IX.C.12).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,20 g p-hidroxi benzoat de n-propil se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,30 ml cobalt-E.c., 0,30 ml fer-E.c., 0,40 ml cupru-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g p-hidroxi benzoat de n-propil se usucă pe pentoxid de fosfor (R), la 80 °C, în vid, timp de 2 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g p-hidroxibenzoat de n-propil se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g p-hidroxibenzoat de n-propil se încălzesc la fierbere pe sită timp de 15 min cu 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 5 ml apă, într-un flacon de 300 ml cu dop rotat, agitând din când în când. După răcire se adaugă 50 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l, 2 g bromură de potasiu (R), 30 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se ține la întuneric timp de 15 min. Se adaugă 1 g iodură de potasiu (R), 10 ml apă și 10 ml clorofom (R). Se lasă în repaus timp de 5 min și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,003003 g $C_{10}H_{12}O_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

PULVERES

Pulberi

Pulberile sînt preparate farmaceutice solied alcătuite din particule uniforme ale uneia sau mai multor substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare; sînt folosite ca atare sau divizate în doze unitare.

Pulberile simple conțin o singură substanță activă; pulberile compuse conțin un amestec de substanțe active.

Pulberile se pot administra pe cale orală sau se pot aplica pe piele sau pe mucoase (pudre).

Preparare. Substanțele, în prealabil uscate (dacă este cazul), se aduc la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, prin pulverizare și cernere, apoi se omogenizează prin amestecare. În cazul pulberilor divizate, amestecul obținut se repartizează în doze unitare.

La prepararea pulberilor compuse, substanțele se amestecă în ordinea crescîndă a maseilor, cu excepția substanțelor cu densitate mare, care se adaugă la început. Cînd masa pulberii depășește 20 g, cernerea finală este obligatorie. În general, substanțele se pulverizează fără reziduu; un eventual reziduu se pulverizează din nou și se încorporează în amestec.

Substanțele folosite la prepararea pulberilor efervescente se usucă, în prealabil, conform prevederilor din monografia respectivă, astfel încît umiditatea lor să fie de cel mult 1,0%.

Substanțele foarte active se prepară sub formă de pulberi titrate (1:10 sau 1:100), prin diluare cu lactoză uscată.

Pulberile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea (IX.F.1) și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Omogenitate. Pulberile trebuie să prezinte un aspect uniform; întinse în strat subțire pe o lamă de sticlă și examinate cu lupa (4,5x) nu trebuie să prezinte aglomerări de particule.

Gradul de finețe al pulberii. Se determină cu ajutorul sitelor standard numerotate convențional în funcție de dimensiunea laturilor interioare ale ochiurilor (în milimetri), de numărul de ochiuri corespunzător pe centimetru pătrat și de diametrul sîrmei (în milimetri), conform tabelului I:

Tabelul I

Numărul sitei	Grad de finețe	Latura interioară a ochiului (în milimetri)	Numărul de ochiuri pe centimetru pătrat	Diametrul sîrmei (în milimetri)
I	fragmente mari	6,3	1,292	2,5
II	fragmente mijlocii	4,0	3,18	1,6
III	fragmente mici	2,0	11,1	1,0
IV	pulbere grosicioară	0,8	59,1	0,5
V	pulbere mijlocie	0,315	362	0,2
VI	pulbere semifină	0,25	595	0,16
VII	pulbere fină	0,16	1 478	0,1
VIII	pulbere foarte fină	0,12	2 500	0,08
IX	pulbere extrafină	0,08	5 940	0,05

Uniformitatea fineții pulberilor se determină astfel: 20 g pulbere se introduc în sita prevăzută cu capac și recipient, specificată în monografia respectivă și se agită, dacă nu se prevede altfel, timp de 20 min. Reziduu de la cernere obținut cu sita specificată nu trebuie să fie mai mare de 5% și nu trebuie să fie mai mic de 60% cu sita superioară, dacă nu se prevede altfel.

Observație. Pentru pulberile la care mărimea particulelor este mai mică decît dimensiunea sitei IX sau pentru cele la care se prevede o anumită formă cristalină se pot folosi și alte metode prevăzute în monografia respectivă.

Masa totală pe recipient. Se efectuează în cazul pulberilor nedivizate. Se cântărește individual conținutul din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II.

Tabelul II

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pină la 10 g	±5%
10 g pină la 50 g	±3%
50 g pină la 100 g	±2%
100 g și mai mult de 100 g	±1%

Uniformitatea masei. La pulberile divizate se cântărește individual conținutul a 20 de doze și se calculează masa medie. Față de masa medie calculată masa individuală poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute în coloana A din tabelul III; pentru cel mult două doze se admit abaterile procentuale prevăzute în coloana B din tabelul III.

Tabelul III

Masa medie	Abatere admisă	
	A	B
pină la 300 mg	±10%	±15%
300 mg pină la 1 g	±7,5%	±11,25%
1 g pină la 10 g	±5%	±7,5%
10 g pină la 50 g	±3%	±4,5%

Sterilitate. Pulberile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugărilor trebuie să corespundă prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă.

Pentru pulberile compuse nedivizate, față de conținutul în substanță activă declarat, dacă nu se prevede altfel, se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul IV:

Tabelul IV

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină la 0,1%	±7,5%
0,1% pină la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Pentru pulberile compuse divizate, față de conținutul în substanță activă declarat, dacă nu se prevede altfel, se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul V:

Tabelul V

Conținut declarat în substanță activă :	Abatere admisă
pină la 10 mg	±10%
10 mg pină la 100 mg	±7,5%
100 mg și mai mult de 100 mg	±5%

Pentru pulberile simple, conținutul în substanță activă se determină conform prevederilor din monografia substanței respective.

Conservare. În recipiente bine închise.

Pulberile efervescente se păstrează în recipiente închise etanș sau în recipiente bine închise și în prezența unei substanțe deshidratante.

PULVIS ALCALINUM

Pulbere alcalină

Sinonim: pulbere alcalină pentru soluția Bourget

Preparare

Natrii sulfas anhydricus (R) (V)	2 g
Dinatrii hydrogenophosphas ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (V)	4 g
Natrii hydrogenocarbonas (V)	6 g

Substanțele se pulverizează, se amestecă și se trec prin sita V.

Pulberea alcalină trebuie să corespundă prevederilor de la „Pulveres” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% sulfat de sodiu (Na_2SO_4), hidrogenofosfat de disodiu ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) și hidrogenocarbonat de sodiu (NaHCO_3) față de valorile declarate.

Descriere. Pulbere albă, cu gust sărat-amăru.

Identificare

— 0,1 g pulbere se dizolvă în 2 ml apă, se încălzește cu 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) pină la îndepărtarea dioxidului de carbon, apoi se adaugă 0,2 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

— 0,1 g pulbere se dizolvă în 2 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 1 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R); se formează un precipitat galben.

— Pulberea umectată cu acid clorhidric 100 g/l (R) produce efervescență și colorează flacăra în galben.

pH = 8,2 — 9,8 (5% m/V) (IX.C.22).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 7,0%.

0,5 g pulbere se țin în exsicator timp de 24 h (IX.C.15).

Dozare. Sulfat de sodiu anhidru. 2 g pulbere se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 200 ml apă, se fierbe până la îndepărtarea dioxidului de carbon, apoi se adaugă, în mici porțiuni și sub agitare, 10 ml clorură de bariu 50 g/l (R), încălzită la aproximativ 70 °C, se ține pe baia de apă timp de 30 min și se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄ în prealabil cîntărit. Precipitatul se spală cu cîte 5 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C pînă la îndepărtarea ionului clorură, apoi cu alcool (R) și eter (R) și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

1 g sulfat de bariu corespunde la 0,6084 g Na₂SO₄.

Hidrogenofosfat de disodiu (Na₂HPO₄ · 2H₂O) și hidrogenocarbonat de sodiu. 4 g pulbere se dizolvă, prin încălzire în 40 ml apă fiartă, se adaugă indicator universal (I) și se titrează cu acid clorhidric 1 mol/l pînă la colorație roșie. Se încălzește la fierbere, se răcește și se continuă titrare cu acid clorhidric 1 mol/l pînă la colorație roșie. Soluția obținută se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație albastru-cenușie.

$$c_1 = \frac{V_1 \cdot 0,1780 \cdot 100}{m};$$

$$c_2 = \frac{(V - V_1) \cdot 0,08401 \cdot 100}{m}.$$

în care:

c₁ = concentrația în hidrogenofosfat de disodiu (Na₂HPO₄ · 2H₂O) a probei de analizat (% m/m);

c₂ = concentrația în hidrogenocarbonat de sodiu a probei de analizat (% m/m);

V = volumul de acid clorhidric 1 mol/l folosit la titrare (în mililitri);

V₁ = volumul de hidroxid de sodiu 1 mol/l folosit la titrare (în mililitri);

m = masa probei luate în lucru (în grame).

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Coleretic; colagog.

PULVIS EFFERVESCENS LAXANS

Pulbere laxativă efervescentă

Sinonim: Pulvis aerophorus laxans

Preparare

I. Natrii sulfas anhydricus (R) (V)	2 g
Natrii hydrogenocarbonas (V)	6,5 g
II. Acidum tartaricum (V)	6 g

Sulfatul de sodiu anhidru și hidrogenocarbonatul de sodiu se amestecă, se trec prin sita V și se introduc într-o capsulă de hîrtie albastră.

Acidul tartaric pulverizat și trecut prin sita V se introduce într-o capsulă de hîrtie albă.

Pulberea laxativă efervescentă trebuie să corespundă prevederilor de la „Pulveres” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% sulfat de sodiu (Na₂SO₄), hidrogenocarbonat de sodiu (NaHCO₃) și acid tartaric (C₄H₆O₆) față de valorile declarate.

Descriere. Pulberi albe care dizolvate împreună în apă produc efervescență.

Identificare

— 0,5 g pulbere I se dizolvă în 10 ml apă și se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R); se produce efervescență. La soluția obținută se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, solubil în acid clorhidric (R).

— 0,5 g pulbere II se dizolvă în 3 ml apă și se adaugă 1 ml acetat de potasiu 100 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Dozare. Sulfat de sodiu anhidru. 1 g pulbere I se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 2 ml acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere. Se adaugă, în mici porțiuni și sub agitare, 10 ml clorură de bariu 50 g/l (R) încălzită la aproximativ 70 °C, se ține pe baia de apă timp de 30 min și se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄ în prealabil cîntărit. Precipitatul se spală cu apă încălzită la aproximativ 70 °C pînă la îndepărtarea ionului clorură, apoi cu alcool (R) și eter (R) și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

1 g sulfat de bariu corespunde la 0,6084 g Na₂SO₄.

Hidrogenocarbonat de sodiu. 2 g pulbere I se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 1 mol/l pînă la colorație portocalie. Se încălzește la fierbere și după răcire se continuă titrarea pînă la colorație portocalie.

1 ml acid clorhidric 1 mol/l corespunde la 0,08401 g NaHCO₃.

Acid tartric. 2 g pulbere II se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,07505 g $C_4H_6O_6$.

Observație. Cînd se prescrie „Pulbere Seidlitz“ se eliberează „Pulbere laxativă efervescentă“.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Laxativ.

PULVIS OPII ET IPECACUANHAE

Pulbere de opiu și ipeca

Sinonim: pulbere Dover

Preparare

<i>Opium pulveratum</i> (VII)	10 g
<i>Ipecacuanhae radix</i> (VII)	10 g
<i>Saccharum lactis</i>	80 g

Pulberile se amestecă pînă la omogenizare.

Pulberea de opiu și ipeca trebuie să corespundă prevederilor de la „Pulveres“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 0,95% și cel mult 1,05% morfină anhidră ($C_{17}H_{19}NO_8$).

Descriere. Pulbere brun-cenușie, cu miros de opiu și gust amar (toxic) (IX.B; IX.D.1).

Identificare

— 1 g pulbere se agită cu 20 ml apă timp de 45 min și se filtrează. La 10 ml filtrat se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu cărămizie. Se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,2 ml hexacianoferrat (III) de potasiu 50 g/l (R); colorația devine albastru-verzuie, iar în timp se depune un precipitat albastru.

— 0,2 g pulbere se agită cu 4 ml apă timp de 30 min și se filtrează. la filtrat se adaugă 8 ml amestec format din 6 ml cloroform (R), 2 ml 2-propanol (R) și 2 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R) 40 g/l și se agită timp de 10 min. Soluția cloroform-propanolică separată se evaporă pe baia de apă pînă la îndepărtarea solvenților. La reziduu se adaugă 0,05 ml dintr-un amestec format din 0,05 ml formaldehidă (R) și 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație violetă.

— 5 g pulbere se agită cu 30 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează. Soluția filtrată se aduce peste cîteva miligrame de cloramină B (R), pe o sticlă de ceas; apare o colorație galben-portocalie.

Dozare. 1 g pulbere se triturează cu 2 ml apă într-un mojar; se adaugă 1 g hidroxid de calciu (R) și se triturează continuu timp de 15 min. Se adaugă 10 ml apă și se triturează des timp de 30 min; se filtrează într-o pîlnie de separare. Mojarul și filtrul se spală de patru ori cu cîte 3 ml apă care se filtrează în aceeași pîlnie de separare. Soluțiile apoase reunite se agită cu 20 ml cloroform (R). Stratul cloroformic separat se aduce într-o altă pîlnie de separare și se spală de două ori cu cîte 5 ml hidroxid de calciu-soluție (R) care se adaugă la soluția apoasă din prima pîlnie de separare. În soluțiile apoase reunite se dizolvă 1 g sulfat de amoniu (R) și se agită de două ori, timp de cîte 5 min, cu cîte 15 ml benzen (R) care se îndepărtează. Soluția apoasă se agită apoi de trei ori, timp de cîte 15 min, cu un amestec de alcool (R) și cloroform (R), folosind la prima extracție 30 ml alcool și 30 ml cloroform, iar la a doua și la a treia cîte 15 ml alcool și 30 ml cloroform. Soluțiile alcool-cloroformice reunite într-o altă pîlnie de separare se spală cu un amestec format din 10 ml apă și 5 ml alcool (R). După 15 min, soluția alcool-cloroformică se separă și se distilează pe baia de apă, pînă la sicitate, îndepărtînd urmele de solvent cu ajutorul unui curent de aer. Rezidutul se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 10 g/l (R), se filtrează într-un balon cotate și se completează cu același solvent la 50 ml (soluția extractivă). La 3,0 ml soluție extractivă se adaugă 1 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 4 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l, se agită și se lasă în repaus timp de 15 min; se adaugă 4 ml amoniac 100 g/l (R) și se agită (soluția-probă). După 5 min se determină absorbanta soluției la 470 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 3,0 ml soluție extractivă, 1 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 8 ml apă.

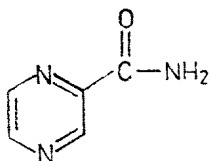
Concentrația în morfină anhidră a probei de analizat se calculează cu ajutorul unei curbe-etalon stabilite în paralel și în aceleași condiții cu soluția-probă, luînd în lucru: 1,0; 2,0; 3,0 și 4,0 ml clorhidrat de morfină soluție-etalon, soluția B (R), acid clorhidric 10 g/l (R) pînă la 4 ml, 4 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 4 ml amoniac 100 g/l (R); se folosește ca lichid de compensare o soluție obținută din 4 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 8 ml apă.

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antitusiv; expectorant.

PYRAZINAMIDUM

Pirazinamidă

 $C_5H_5N_3O$ M_r 123,1

Pirazinamida este pirazincarboxamidă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_5H_5N_3O$ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în apă, greu solubilă în cloroform, foarte greu solubilă în eter (IX.C.1).

Insolubilă în acizi diluați și în soluții de hidroxizi alcalini.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu pirazinamidă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă două maxime: la 269 nm și la 310 nm (IX.C.24.1).

— La 0,1 g pirazinamidă se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se încălzește la fierbere; se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (*I*). Soluția obținută se neutralizează cu acid clorhidric 1 mol/l și se adaugă 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (*R*); apare o colorație roșu-brun intens.

Punct de topire: 188 — 191°C (IX.C.10).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Acid pirazinic. Cel mult 0,15%.

La 5 g pirazinamidă se adaugă 80 ml apă și se încălzește la aproximativ 50 °C sub agitare, timp de 10 min. După răcire se aduce cantitativ și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat și se filtrează. La 50,0 ml filtrat se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01241 g $C_5H_4N_2O_2$.

Săruri de amoniu. Cel mult 0,1%.

La soluția obținută la „Acid pirazinic” se adaugă 5 ml formaldehidă (*R*) în prealabil neutralizată la fenolftaleină-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01411 g sare de amoniu a acidului pirazinic.

Apă. Cel mult 0,5%.

1 g pirazinamidă se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g pirazinamidă se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g pirazinamidă se aduc cantitativ cu 200 ml apă în balonul de distilare al unui aparat de distilare prin antrenare cu vapori de apă. Se adaugă 75 ml hidroxid de sodiu 300 g/l și se încălzește la foc moderat timp de 20 min. Se procedează în continuare conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenului din combinațiile organice” (IX.C.20).

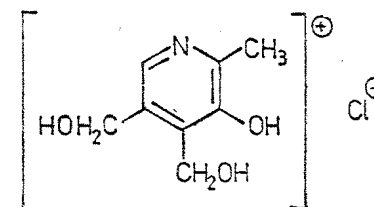
1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,01231 g $C_5H_5N_3O$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Tuberculostatic.

PYRIDOXINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de piridoxină

 $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ M_r 205,6

Sinonim: *vitamina B₆*

Clorhidratul de piridoxină este clorhidrat de 2-metil-3-hidroxi-4,5-bis-(hidroximetil)-piridină. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab acru (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de piridoxină se dizolvă în 15 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă un maxim la 290 nm, iar al soluției 0,002% m/V în tampon fosfat pH 7,0 (R) prezintă două maxime: la 254 nm și la 324 nm (IX.C.24.1).

— 0,1 ml soluție A se diluează cu 10 ml apă. La 1 ml soluție A diluată se adaugă 1 ml 2,6-diclorochinonclorimidă (R) 0,4 g/l în alcool (R) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); apare o colorație albastră. La 1 ml soluție A diluată se adaugă 1 ml acid boric (R) soluție saturată, 1 ml 2,6-diclorochinonclorimidă (R) 0,4 g/l în alcool (R) și 0,05 ml amoniac 100 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație albastră.

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 202 — 206 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 2,5 — 3,5 (soluția A) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Săruri de amoniu. La 4 ml soluție A se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 1 min; nu trebuie să se perceapă miros de amoniac.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

1 g clorhidrat de piridoxină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de piridoxină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g clorhidrat de piridoxină se dizolvă, prin încălzire pe baia de apă, în 15 ml acid acetic anhidru (R) și 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R). Se răcește, se adaugă 0,05 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid perchloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație albastru-verzuie.

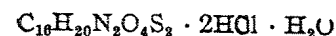
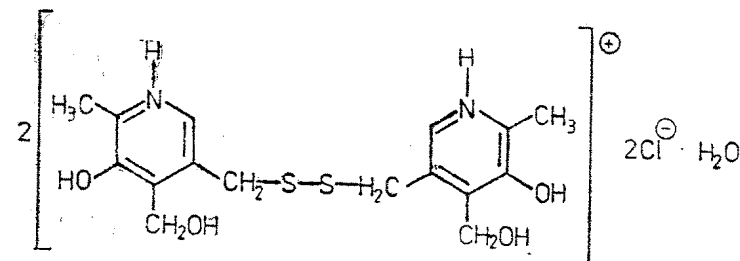
1 ml acid perchloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02056 g $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosit în tratamentul hipovitaminozei B₆.

PYRITINOLI DIHYDROCHLORIDUM

Diclorhidrat de piritinol



M_r 459,5

Sinonim: diclorhidrat de piritioxină

Diclorhidratul de piritinol este diclorhidrat de bis-[(2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi-5-piridil)metil]-disulfură cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{16}H_{20}N_2O_4S_2 \cdot 2HCl$ și cel puțin 15,75% și cel mult 16,4% clor raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere fină albă sau alb-gălbuie, cu miros foarte slab caracteristic și gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu diclorhidrat de piritinol (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,02 mol/l prezintă un maxim la 297 nm (IX.C.24.1).

— 0,25 g diclorhidrat de piritinol se dizolvă în 10 ml apă. La 1 ml soluție se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu (R) 200 g/l, 1 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 1 min. După răcire se adaugă, sub agitare, 2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și 1 ml iod 0,005 mol/l; soluția rămâne incoloră.

— 0,1 g diclorhidrat de piritinol se dizolvă în 2 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Aspectul soluției. Soluția 10% m/V trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,35 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Substanțe reductoare. 0,10 g diclorhidrat de piritinol se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 1 ml acid sulfuric 200 g/l (R), 1 ml iod 0,005 mol/l și 1 ml amidon-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în albastru.

Impurități inerite chimie. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel H (R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R)-acetat de etil (R)-amoniac concentrat (R)-clorhidrat de hidroxilamină (R) (70 : 20 : 10 : 1 : 0,1 g). Clorhidratul de hidroxilamină se dizolvă în amestecul format din metanol, acetat de etil și amoniac concentrat, apoi se adaugă cloroformul. Se obține o soluție tulbure care se folosește ca atare.

Soluție de aplicat: 0,10 g diclorhidrat de piritinol se dizolvă în 1 ml acid clorhidric 1 mol/l și se diluează cu metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 10 μl din soluția de mai sus (10 μg diclorhidrat de piritinol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu 2,6-diclorochinonclorimidă (R) 2 g/l în alcool (R) și se examinează la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în afara petei corespunzătoare diclorhidratului de piritinol, de culoare albastru-violacee, nu trebuie să apară alte pete.

Apă: 3,5 — 4,5%.

0,1 g diclorhidrat de piritinol se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g diclorhidrat de piritinol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Diclorhidrat de piritinol. 0,2 g diclorhidrat de piritinol se dizolvă în 50 ml apă și se adaugă 2 ml acid sulfuric (R) 170 g/l. Soluția se aduce într-o coloană de sticlă cu lungimea de 10 cm, cu diametrul de 1 — 1,5 cm, care conține granule de cadmiu reductor (R) activat (activarea se efectuează, în prealabil, prin trecerea a 25 ml acid sulfuric R 170 g/l prin coloana de sticlă umplută cu granulele de cadmiu, apoi coloana se spală cu apă pînă la reacție neutră). Viteza de curgere a soluției care conține diclorhidrat de piritinol se reglează astfel încît aceasta să fie de 1,5 ml/min; coloana de sticlă se spală apoi cu un amestec format din 75 ml apă și 2 ml acid sulfuric (R) 170 g/l. Eluatul se titrează cu iod 0,05 mol/l; spre sfîrșitul titrării se adaugă 5 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea pînă la colorație albastru-persistent.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,02207 g $C_{16}H_{20}N_2O_4S_2 \cdot 2HCl$.

Clor. 0,5 g diclorhidrat de piritinol se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, în 30 ml metanol (R), se adaugă 5 ml acid acetic (R), 0,25 ml eozină-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorație violetă.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,003545 g clor.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Neurotonic.

RATANHIAE RADIX

Rădăcina de ratania

Rădăcina plantei *Krameria triandra Ruiz et Pavon (Krameriaceae)*, uscată după recoltare. Conține cel puțin 10,0% taninuri.

Descriere. Caractere macroscopice. Bucăți de lungimi variabile, groase de 1 — 3 cm, dure, drepte sau neregulat ondulate. Scoarța de culoare roșu-brună are o grosime de 1 — 2 mm, este slab aderentă de lemn și prezintă pe suprafața sa crăpături longitudinale și transversale, mai pronunțate pe rădăcinile groase. Lemnul dens, brun-roșcat, cu pori fini, prezintă numeroase raze medulare.

Aproape fără miros, gust astringent și amar, mai pronunțat în regiunea corticală (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă la exterior suber, urmat de parenchimul cortical îngust, în ale cărui celule se observă granule de amidon. Fasciculele liberiene sînt cuneiforme și delimitate lateral și în partea superioară de fibre liberiene ușor îngroșate, însoțite de celule cu cristale prismatice sau cu nisip de oxalat de calciu. Zona lemnoasă, care ocupă cea mai mare parte a secțiunii, are un aspect radial stratificat datorită razelor medulare uniseriate, nesclerificate, longitudinale și transversale. Parenchimul lemnos este sclerificat.

Pulberea, de culoare roșu-brună, se caracterizează prin prezența unui suber colorat puternic în roșu-brun, a unor fibre lemnoase prevăzute cu canalicule, fibre liberiene galbene, fragmente de vase punctate și a unor granule de amidon caracteristice, piriforme, triunghiulare sau sferice, cu un diametru de 10 — 20 μm, izolate sau grupate (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare

— 0,1 g pulbere de rădăcină de ratania se macerează cu 10 ml apă timp de 1 h; se filtrează și la filtrat se adaugă 2 ml sulfat de amoniu-fer (III) (R) 100 g/l; soluția se tulbură și se colorează în cenușiu-închis. Se lasă în repaus; lichidul supernatant este de culoare verde-cenușie.

— 0,5 g pulbere de rădăcină de ratania se macerează cu 5 ml alcool (R) timp de 2 h și se filtrează; 0,5 ml din filtratul roșu-brun se diluează cu 50 ml alcool (R); se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) (R) 100 g/l în alcool (R); colorația devine verde.

Rădăcină de Krameria argentea Mart. 1,0 g pulbere de rădăcină de ratania se macerează cu 10 ml alcool diluat (R) timp de 2 h și se filtrează.

La 5 ml filtrat se adaugă 1 ml acetat de plumb (II) (R) 20 g/l în alcool (R); se formează un precipitat; soluția nu trebuie să se coloreze în roșu-carmin.

Părți din aceeași plantă. Fragmente de colet și rădăcini cu diametrul mai mare de 3 cm, cel mult 5,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 2,0% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g rădăcină de ratania se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 6,0%.

1 g rădăcină de ratania se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 1,0% (IX.C.17).

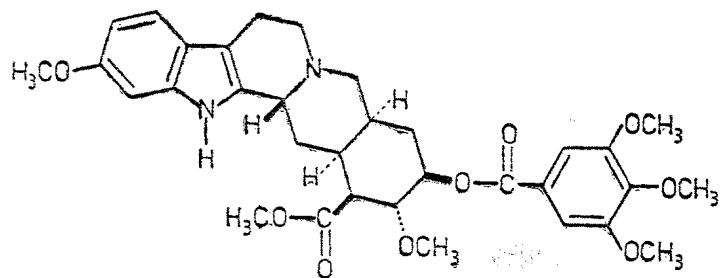
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea taninurilor din produsele vegetale” (IX.D.9), luînd în lucru 0,75 g pulbere de rădăcină de ratania (VI).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Astringent; hemostatic; anti-diareic.

RESERPINUM

Rezerpină



$C_{33}H_{40}N_2O_9$

M_r 608,7

Rezerpina este esterul metilic al acidului 11, 17 α -dimetoxi-18 β (3, 4, 5-trimetoxibenzoyloxi)-3 β , 20 α -iohimbán-16 β -carboxilic. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% alcaloizi totali exprimați în $C_{33}H_{40}N_2O_9$ și cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{33}H_{40}N_2O_9$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale mici albe sau slab gălbui sau pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în cloroform, puțin solubilă în acetona, foarte greu solubilă în alcool, practic insolubilă în apă și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu rezerpină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 20 mg rezerpină se dizolvă în 8 ml cloroform (R) și se completează cu același solvent la 10 ml, într-un balon cotat. 1,0 ml din această soluție se diluează cu alcool (R) la 100 ml, într-un balon cotat. Spectrul în ultraviolet al soluției prezintă un maxim la 268 nm. În intervalul 288—295 nm, spectrul prezintă un minim puțin pronunțat, urmat de un umăr sau de un maxim slab (IX.C.24.1).

— La 1 mg rezerpină se adaugă 0,2 ml dintr-o soluție proaspăt preparată de vanilină (R) 10 g/l în acid clorhidric (R); în interval de 2 min apare o colorație roz.

— 0,5 mg rezerpină se amestecă cu 5 mg 4-dimetilaminobenzaldehidă (R) și 0,2 ml acid acetic (R). Se adaugă 0,2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație verde. Se adaugă 1 ml acid acetic (R); colorația devine roșie.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{25} = 113^\circ$ pînă la 127° (1% m/V în cloroform R; raportat la substanța uscată; determinarea se efectuează imediat după prepararea soluției) (IX.C.4).

Produsi de oxidare. 20,0 mg rezerpină se dizolvă în 80 ml acid acetic (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Se determină imediat absorbanta soluției la 388 nm. Absorbanta trebuie să fie de cel mult 0,10 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g rezerpină se usucă la 60 °C, in vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g rezerpină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Alcaloizi totali. 0,5 g rezerpină se dizolvă într-un amestec format din 6 ml anhidridă acetică (R) și 40 ml acid acetic anhidru (R). Se adaugă 0,2 ml cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastru-verzuie.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,06087 g $C_{33}H_{40}N_2O_9$.

Rezerpină. 25 mg rezerpină se umectează cu 2 ml alcool (R), se adaugă 2 ml acid sulfuric 0,25 mol/l și 10 ml alcool (R) și se încălzește ușor pe baia de apă, pînă la dizolvarea completă. Se răcește și se completează cu alcool (R) la 100 ml, într-un balon cotat. 5,0 ml soluție se diluează cu alcool (R) la 50 ml, într-un balon cotat. 10,0 ml din această soluție se introduc într-un balon cu dop rotat, se adaugă 2,0 ml acid sulfuric 0,25 mol/2 și ml nitrit de sodiu (R) 3 g/l proaspăt preparat, se amestecă și se încălzește în baia de apă, la 55 °C, timp de 35 min. Se răcește, se

adaugă 1,0 ml acid sulfamic (R) 50 g/l proaspăt preparat și se completează cu alcool (R) la 25 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). Se determină absorbanta soluției la 388 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții și din aceiași reactivi ca soluția-probă, fără nitrit de sodiu.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții și din aceiași reactivi ca soluția-probă, din 25,0 mg rezorcină (s.r.).

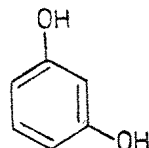
Observație. Determinarea se efectuează repede, ferit de lumină.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

Aceiune farmacologică și întrebuințări. Antihipertensiv; antipsihotic.

RESORCINOLUM

Rezorcinol



$C_6H_6O_2$

M_r 110,1

Rezorcinolul este 1,3-dihidroxibenzen. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_6H_6O_2$.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, cu miros slab caracteristic și gust dulceag, apoi amar, arzător (IX.B).

La lumină se colorează în slab roz-cenușiu.

Solubilitate. Solubil în 1 ml alcool, 1 ml apă, ușor solubil în benzen, eter și glicerol, puțin solubil în cloroform și sulfură de carbon (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g rezorcinol se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu rezorcinol (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 0,1 g rezorcinol se dizolvă în 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 0,05 ml cloroform (R) și se încălzește la fierbere; apare o colorație roșie, care la adăugarea de acid clorhidric (R) în exces devine galbenă.

— 0,1 g rezorcinol se dizolvă în 10 ml apă și se adaugă 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastru-violetă, care la adăugarea de 0,5 ml amoniac 100 g/l (R) devine galben-brună.

Punct de topire: 109 — 111 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,24 ml fer-E.c., 0,30 ml cobalt-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în roz. La adăugarea de 0,05 ml acid clorhidric 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roz.

Cloruri. Cel mult 0,02%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Fenol. Soluția A încălzită la fierbere nu trebuie să prezinte miros de fenol.

Pirocatehol. La 10 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 2 min.

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g rezorcinol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g rezorcinol se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. La 20 ml soluție se adaugă, într-un flacon cu dop rodat de 200 ml, 40 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l, 1 g bromură de potasiu (R), 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se lasă în repaus la întuneric timp de 2 min. Se adaugă 10 ml iodură de potasiu-soluție (R) și se lasă din nou în repaus timp de 5 min; se titrează cu iosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

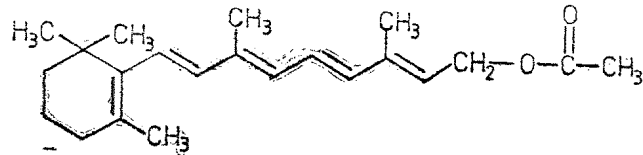
1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,001835 g $C_6H_6O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Aceiune farmacologică și întrebuințări. Keratolitic.

RETINOLI ACETATIS SOLUTIO OLEOSA

Soluție uleioasă de acetat de retinol

 $C_{22}H_{32}O_2$ M_r 328,5*Sinonim:* soluție uleioasă de acetat de vitamina A

Soluția uleioasă de acetat de retinol este o soluție de acetat de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)-2,4,6,8-nonatetraenil. Conține cel puțin 950 000 U.I. $C_{22}H_{32}O_2/g$.

Descriere. Lichid uleios sau amestec de lichid uleios și cristale, de culoare galbenă până la galben-portocalie, cu miros caracteristic (dar nu rînced) și gust caracteristic (IX.B).

În cazul amestecului de lichid uleios și cristale, pentru dizolvarea cristalelor și omogenizare, recipientul închis se încălzește pe baia de apă la aproximativ 60 °C și se agită.

Solubilitate. Solubilă în alcool absolut, practic insolubilă în apă, miscibilă cu cloroform, eter și uleiuri grase (IX.C.1).

Identificare. La 0,05 ml soluție uleioasă de acetat de retinol se adaugă 1 ml cloroform (R) și 2 ml clorură de stibiu (III) în cloroform-soluție saturată (R); apare imediat o colorație albastră trecătoare.

Indice de aciditate. Cel mult 2,5 (IX.C.5.1).

Dozare. 0,1 g soluție uleioasă de acetat de retinol se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbția la 326 nm.

Concentrația în acetat de retinol a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = \frac{A \cdot 100 \cdot 1900}{m \cdot 0,4}$$

în care:

c = concentrația în acetat de retinol a probei de analizat (în U.I./g);

A = absorbția soluției la 326 nm;

1900 = coeficient de transformare a absorbției specifice a acetatului de retinol în unități internaționale de acetat de retinol pe gram;

m = masa probei luate în lucru (în grame)

Conservare. În recipiente bine închise, sub atmosferă de nitrogen, ferit de lumină. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosit în tratamentul hipovitaminozei A.

RHINO GUTTÆ

Picături pentru nas

Picăturile pentru nas sînt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții, emulsii sau suspensii, destinate administrării pe mucoasa nazală.

Preparare. Picăturile pentru nas se prepară prin dizolvarea, emulsionarea sau suspendarea substanțelor active în soluții apoase izotonice sau în ulei de floarea-soarelui neutralizat și completarea la masa prevăzută (m/m).

Se pot folosi și *substanțe auxiliare* (de ex. solubilizanți, agenți pentru creșterea viscozității și pentru ajustarea pH-ului, conservanți antimicrobieni potriviți).

Picăturile pentru nas trebuie să corespundă prevederilor din monografiile „Solutions”, „Suspensiones” sau „Emulsiones” și următoarelor prevederi:

pH-ul picăturilor pentru nas apoase trebuie să fie cuprins între 6,0 și 7,5; se determină potențiomtric.

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I.

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abateri admise
pînă la 10 g	±10%
10 g pînă la 25 g	±5%

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II.

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină la 0,1%	±7,5%
0,1% pină la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Conservare. În recipiente bine închise prevăzute cu sisteme de picurare.

Observație. La prepararea picăturilor pentru nas nu se admite folosirea parafinei lichide.

RHINOGLUTTAE NAPHAZOLINI HYDROCHLORIDI 0,1%

Picături pentru nas cu clorhidrat de nafazolină 0,1%

Preparare

<i>Naphazolini hydrochloridum</i>	0,1 g
<i>Dinatrii hydrogenophosphas</i>	0,72 g
<i>Natrii dihydrogenophosphas (R)</i>	0,22 g
<i>Natrii chloridum</i>	0,6 g
<i>Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%</i>	1 g
<i>Aqua destillata</i>	q.s.ad 100 g

Substanțele se dizolvă în 80 g apă, se adaugă soluția de borat de fenilmercur 0,2%, se completează cu apă la 100 g și se filtrează.

Picăturile pentru nas cu clorhidrat de nafazolină 0,1% trebuie să corespundă prevederilor de la „Rhinoguttæ” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% clorhidrat de nafazolină ($C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat.

Identificare. Spectrul în ultraviolet al soluției 0,004% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă patru maxime: la 271 nm, la 281 nm, la 288 nm și la 291 nm (IX.C.24.1).

pH = 6,5 – 7,5 (IX.C.22).

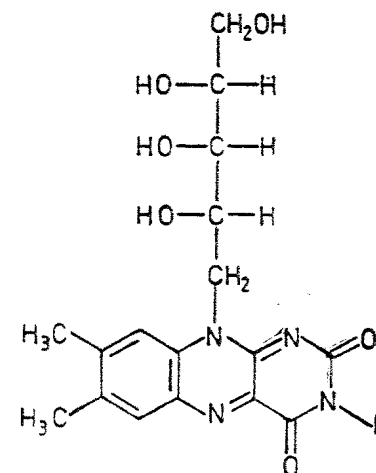
Dozare. 1 g soluție se diluează cu acid clorhidric 0,01 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta soluției la 271 nm.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon de clorhidrat de nafazolină (s.r.) 0,001% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l.

Conservare. *Separandum.*

RIBOFLAVINUM

Riboflavină



$C_{17}H_{20}N_4O_6$

M_r 376,4

Sinonim: vitamina B₂

Riboflavina este 7,8-dimetil-10-[(2S, 3S, 4R)-2, 3, 4, 5-tetrahidroxipentil]-3H, 10H-2, 4-benzopteridindionă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{17}H_{20}N_4O_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă pină la galben-portocaliu, cu miros slab și gust amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în soluții alcaline, greu solubilă în apă, practic insolubilă în acetonă, alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu riboflavină (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 1 mg riboflavină se dizolvă în 100 ml apă; soluția prezintă o culoare galben-verzuie în lumina transmisă, iar în cea reflectată prezintă o

fluorescență verde-gălbuie, care dispare la adăugarea de acizi minerali sau de hidroxizi alcalini.

Punct de topire: 280 – 287 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -111,5^\circ$ pînă la -132° (0,1 g riboflavină se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 25 ml, într-un balon cotat; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Determinarea se efectuează în cel mult 30 min de la prepararea soluției.

pH = 5,5 – 7,2 (0,025% m/V; se prepară prin încălzire la fierbere, răcire și filtrare) (IX.C.22).

Absorbția luminii. Raportul absorbanțelor soluției de la „Dozare“, determinate la 375 nm și la 267 nm, trebuie să fie cuprins între 0,31 și 0,33; raportul absorbanțelor, determinate la 444 nm și la 267 nm, trebuie să fie cuprins între 0,36 și 0,39.

Determinarea se efectuează în cuve de 0,5 cm, folosind lichidul de compensare prevăzut la dozare (IX.C.24.1).

Lumiflavină. 25 mg riboflavină se agită cu 10 ml cloroform fără alcool (R) timp de 3 min și se filtrează printr-un filtru cu porii fini, în prealabil spălat cu cloroform (R); colorația soluției filtrate nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,35 ml fer-E.c. și apă la 10 ml.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,5%.

0,5 g riboflavină se usucă la 105 °C timp de 3 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g riboflavină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 75 mg riboflavină se dizolvă pe baia de apă în 150 ml apă și 2 ml acid acetic (R). După răcire se diluează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotat. La 10 ml din această soluție se adaugă 3,5 ml acetat de sodiu (R) 13,6 g/l și se completează cu apă la 50 ml, într-un balon cotat. Se determină absorbanta soluției la 444 nm, folosind ca lichid de compensare un amestec format din aceiași reactivi și prelucrat în aceleași condiții cu soluția-probă.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 444 nm = 323.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosit în tratamentul hipovitaminozei B₂.

RICINI OLEUM

Ulei de ricin

Uleiul de ricin este un ulei gras obținut prin presare la rece a semințelor plantei *Ricinus communis* L. (Euphorbiaceae).

Descriere. Lichid limpede, uleios, viscos, incolor. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml dicromat-E.c. și apă la 10 ml. Prezintă miros slab și gust caracteristic, neplăcut (IX.B; IX.C.2).

Prin răcire la 0 °C se tulbură, iar la -16 °C se prinde într-o masă albicioasă.

Solubilitate. Miscibil cu acid acetic, alcool absolut, cloroform și eter (IX.C.1).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,952 - 0,966$ (IX.C.3).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,477 - 1,481$ (IX.C.5.6).

Indice de aciditate. Cel mult 3,0 (IX.C.5.1).

Indice de hidroxil. Cel puțin 150 (IX.C.5.3).

Indice de iod: 80 – 88 (IX.C.5.4).

Indice de peroxid. Cel mult 5,0 (IX.C.5.5).

Indice de saponificare: 176 – 187 (IX.C.5.7).

Ulei de ricin alterat. Uleiul de ricin nu trebuie să prezinte miros străin sau rînced.

Uleiuri străine

– La 2 ml ulei de ricin se adaugă 8 ml alcool (R); trebuie să se obțină o soluție limpede.

– 10 ml ulei de ricin se agită cu 20 ml eter de petrol (R); stratul inferior separat trebuie să fie de cel puțin 16 ml.

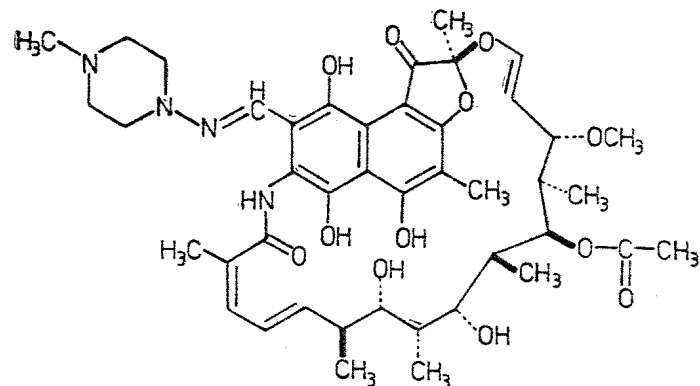
Ulei obținut prin extracție sau presare la cald. 3 ml ulei de ricin se dizolvă în 3 ml cloroform (R), se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și se agită timp de 3 min; amestecul se poate colora în roșu-brun, dar nu în brun-negru.

Conservare. În recipiente bine închise, pline, ferit de lumină, la loc răcoros.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Purgativ.

RIFAMPICINUM

Rifampicină


 $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$
 M_r 823,0

Rifampicina este acetat de (12Z, 14E, 24E)-(2S, 16S, 17S, 18R, 19R, 20R, 21S, 22R, 23S)-1, 2-dihidro-5, 6, 9, 17, 19-pentahidroxi-23-metoxi-2, 4, 12, 16, 18, 20, 22-heptametil-8-[N-(4-metil-1-piperazinil)formimidoil]-1, 11-dioxo-2, 7-(epoxi[1, 11, 13]-pentadecatrienimino)nafto[2, 1-b]furan-2i-il. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 102,0% $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 950 μ g rifampicină ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină roșu-cărămizie până la roșu-brună, practic fără miros (IX.B).

Cristalinitate. Cristalele examinate la microscopul polarizant (suspensie în parafină lichidă) prezintă birefrință.

Solubilitate. Ușor, solubilă în cloroform, solubilă în acetat de stil și metanol, foarte greu solubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu rifampicină (*e.n.*) prin dispersie în parafină lichidă (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet și în vizibil al soluției folosite la „Dozare-Rifampicină” prezintă patru maxime: la 237 nm, la 254 nm, la 334 nm și la 475 nm (IX.C.24.1).

— 25 mg rifampicină se agită cu 25 ml apă timp de 5 min și se filtrează. La 5 ml soluție filtrată se adaugă 1 ml persulfat de amoniu (R) 100 g/l în tampon fosfat pH 7,4 (R) și se agită timp de 5 min. Colorația galben-portocalie a soluției devine roșu-violetă; nu trebuie să se formeze un precipitat.

pH = 4,0 – 6,0 (suspensie 1% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită, după agitare timp de 2 min) (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. 3-formilrifamicină SV, cel mult 0,5%; rifampicinchinonă, cel mult 1,5%; alți produși, cel mult 1,0% din fiecare.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R) sau silicagel G (R) (plăci cromatografice preparate cu tampon fosfat pH 7,4 R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R) (90:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: rifampicină 2,0% m/V în cloroform (R) (se folosește imediat după preparare);

Soluția b: 3-formilrifamicină SV (*s.r.*) 0,010% m/V în cloroform (R);

Soluția c: rifampicinchinonă (*s.r.*) 0,030% m/V în cloroform (R);

Soluția d: 0,5 ml soluție „a” se diluează cu cloroform (R) la 50 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c și d, se aplică soluțiile:

a: 20 μ l soluție a (400 μ g rifampicină);

b: 20 μ l soluție b (2 μ g 3-formilrifamicină SV-*s.r.*);

c: 20 μ l soluție c (6 μ g rifampicinchinonă-*s.r.*);

d: 20 μ l soluție d (4 μ g rifampicină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm (placa cu silicagel GF₂₅₄) sau la lumina zilei (placa cu silicagel G).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare rifampicinei, pot să apară pete, cu același Rf cu al petelor din dreptul punctelor b și c; mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petelor din dreptul punctelor b și c. Dacă mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului d.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,5%.

0,5 g rifampicină se usucă la 80 °C, în vid, timp de 4 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g rifampicină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează pe cale orală 1 ml suspensie care conține rifampicină 6 mg/ml în metilceluloză (R) 10 g/l.

Dozare. Rifampicină. 0,1 g rifampicină se dizolvă în metanol (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 2 ml

soluție se diluează cu tampon fosfat pH 7,4 (R) la 100 ml, într-un balon cotaș și se determină absorbanta soluției la 475 nm, folosind ca lichid de compensare tampon fosfat pH 7,4 (R).

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ la } 475 \text{ nm} = 187.$$

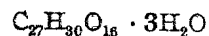
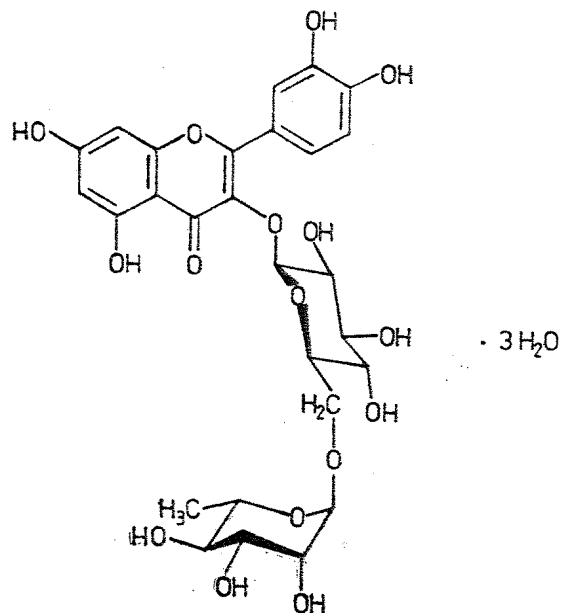
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, sub nitrogen, ferit de lumină, la cel mult 25 °C. În lipsa nitrogenului, se conservă în recipiente închise etanș, ferit de lumină și la cel mult 15 °C.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

RUTOSIDUM

Rutozidă



Sinonim: rutină

Rutozida este 3, 3', 4', 5, 7-pentahidroxiflavon-3-ramnoglucosid cu trei molecule de apă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 102,0% $C_{27}H_{30}O_{16}$ raportat la substanța uscată.

M, 664,6

Descriere. Pulbere cristalină galbenă sau galben-verzuie, fără miros, fără gust (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în 20 ml metanol și în 400 ml apă la 100 °C, greu solubilă în alcool, foarte greu solubilă în apă, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Solubilă în soluții de amoniac și hidroxizi alcalini, cu formare de săruri.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Cvercetol“, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata rutozidei (*s.r.*) din dreptul punctului *b*.

— La 0,5 g rutozidă se adaugă 50 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește la fierbere timp de 2–3 min și după răcire se filtrează. La 5 ml filtrat se adaugă 3 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 4 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu.

— 20 mg rutozidă se dizolvă, prin încălzire, în 5 ml alcool (R), se adaugă 1 ml acid clorhidric 250 g/l (R) și 0,3 g zinc (R); soluția se colorează în roșu.

Aciditate. 0,10 g rutozidă se agită timp de 1 min cu 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,05 ml albastru de bromtimol-soluție (I) și 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în verde.

Cvercetol. Cel mult 5,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: celuloză microcristalină (R).

Prepararea plăcilor cromatografice se efectuează, dacă producătorul adsorbantului nu prevede altfel, după cum urmează:

Într-un flacon conic cu dop rodat se agită energic, timp de 1 min, o suspensie de celuloză microcristalină (R) în apă 1:3 m/V. După întinderea stratului, plăcile se usucă la aer timp de 24 h.

Developant: acid acetic (R)-apă (50:50).

Soluții de aplicat:

Soluția a: rutozidă 1,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: rutozidă (*s.r.*) 1,0% m/V în metanol (R);

Soluția c: cvercetol (*s.r.*) 0,050% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b* și *c*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg rutozidă);

b: 10 μl soluție b (100 μg rutozidă-*s.r.*);

c: 10 μl soluție c (5 μg cvercetol-*s.r.*).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare rutozidei, cu Rf de aproximativ 0,73, mai poate să apară o pată cu fluorescență galbenă, cu Rf de aproximativ 0,26; mărimea și intensitatea fluorescenței acestei pete nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei cvercitolului, cu Rf de aproximativ 0,26, din dreptul punctului *c*.

Substanțe insolubile în amoniac. 0,10 g rutozidă se dizolvă, prin încălzire, în 5 ml amoniac concentrat (R); soluția trebuie să fie limpede.

Substanțe insolubile în alcool absolut. 0,50 g rutozidă se dizolvă în 25 ml alcool absolut (R) încălzit la fierbere; soluția fierbinte trebuie să fie limpede.

Pierdere prin uscare: 5,5 – 8,5%.

1 g rutozidă se usucă la 130 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,4%.

1 g rutozidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg rutozidă se dizolvă, prin încălzire, în 20 ml alcool (R) și după răcire se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. La 3,0 ml din această soluție se adaugă 1 ml acid acetic (R) 1,2 g/l și se completează cu alcool (R) la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). Se determină absorbanta soluției la 362 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 1 ml acid acetic (R) 1,2 g/l și alcool (R) la 100 ml.

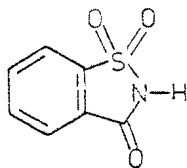
În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute în aceleași condiții cu soluția-probă din 3,0 ml rutozidă (*s.r.* în prealabil uscată la 130 °C pînă la masă constantă) 0,05% m/v în alcool (R), 1 ml acid acetic (R) 1,2 g/l și alcool (R) la 100 ml.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Normalizator al permeabilității și elasticității vasculare.

SACCHARINUM

Zaharină



$C_7H_5NO_3S$

M_r 183,2

Zaharina este 1, 2-benzisotiazol-3(2H)-on-1, 1-dioxid. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_7H_5NO_3S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust foarte dulce (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în 12 ml acetonă, 30 ml alcool, 50 ml glicerol, foarte puțin solubilă în apă și eter, practic insolubilă în benzen și clorofom (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și de carbonați alcalini și în amoniac.

Soluția A. 1,25 g zaharină se dizolvă la fierbere în 50 ml apă, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează cu apă la 50 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 50 mg zaharină se adaugă 50 mg rezorcinol (R) și 1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește cu precauție; apare o colorație galben-roșiatică care prin încălzire prelungită devine verde-închis. Amestecul se răcește, se diluează cu 10 ml apă și se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o fluorescență verde.

— 0,2 g zaharină se încălzesc pînă la topire cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R); se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I). După răcire, reziduu se dizolvă în 10 ml apă, se neutralizează cu acid clorhidric 100 g/l (R), se filtrează și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă.

Punct de topire: 226 – 230 °C (IX.C.10).

pH = 2,0 – 4,0 (soluția A) (IX.C.22).

Amoniu. La 4 ml soluție A se adaugă 0,5 g oxid de magneziu (R) și se încălzește în baia de apă timp de 1 min; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Arsen. 0,50 g zaharină nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,2%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Acid benzoic, acid salicilic. La 8 ml soluție A se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație violetă sau să se formeze un precipitat roșu-cărămiziu.

Acid p-sulfonamido-benzoic. 0,20 g zaharină se dizolvă în 5 ml acetat de sodiu 100 g/l (R) și se adaugă 1 ml acid acetic (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră timp de 1 h.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,20 g zaharină se dizolvă în 4,5 ml acid sulfuric (R) și se completează cu același solvent la 5 ml; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să

fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,125 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g zaharină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

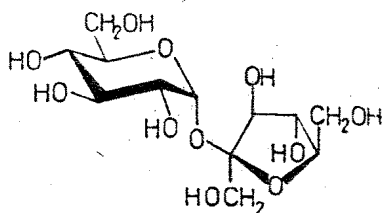
0,5 g zaharină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g zaharină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C în 75 ml apă și după răcire se adaugă fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01832 g C₇H₅NO₃S.

SACCHARUM

Zahăr



C₁₂H₂₂O₁₁

M_r 342,3

Simonime: zaharoză, sucroză

Zahărul este β-D-fructofuranozil-α-D-glucopiranozidă.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust dulce (IX.B).

Se topește la aproximativ 160 °C, iar la temperatură mai ridicată se caramelizează, răspîndind un miros caracteristic.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, greu solubil în alcool și glicerol, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 3,0 g zahăr se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 60 ml.

Identificare

— 0,1 g zahăr se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 0,3 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere timp de 1 min. După răcire se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 2 ml sulfat de

cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu.

— 0,75 g zahăr se dizolvă în 1 ml apă, se adaugă 1 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l (R) și 2 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R); apare o colorație violetă (deosebire de glucoză și de lactoză).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +66,5^\circ$ pînă la $+66,8^\circ$ (5% m/V în apă) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 10 g zahăr se dizolvă în 5 ml apă proaspăt fiartă și răcită; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Calciu. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Bariu, stronțiu. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Dextrine, amidon, sulfat de calciu, alte impurități. La soluția obținută la „Aspectul soluției” se adaugă 20 ml alcool (R) și se agită; soluția trebuie să rămână limpede.

Zahăr invertit, alte substanțe reducătoare. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește pînă la fierbere; nu trebuie să se formeze imediat un precipitat galben sau roșcat.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g zahăr se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

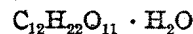
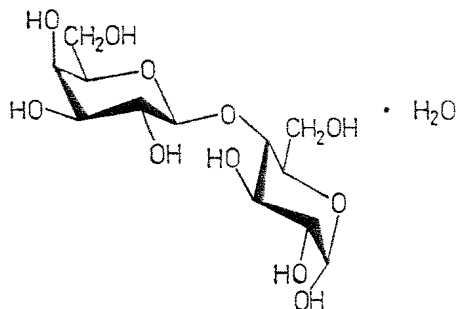
Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g zahăr se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Observație. Prezintă pericol de explozie prin triturare cu substanțe oxidante.

SACCHARUM LACTIS

Lactoză


 M_r 360,3

Lactoza este O- β -D-galactopiranozil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranoză cu o moleculă de apă.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab dulce (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, practic insolubilă în alcool, cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g lactoză se dizolvă în 30 ml apă la fierbere și se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 100 ml.

Identificare

— Lactoza prin calcinare se înnegrește și degajează miros de zahăr ars.

— 1 g lactoză se încălzește cu 2 ml acid nitric (R), în baia de apă timp de 5 min. După răcire se diluează cu 2 ml apă; se formează un precipitat alb, cristalin.

— La 2 ml soluție A se adaugă 3 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ până la $+56^\circ$ (10% m/V în apă cu 1 ml amoniac 100 g/l R, raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 2,5 g lactoză se dizolvă în 15 ml apă la fierbere; după răcire, soluția trebuie să fie fără miros, limpede sau cel mult transparentă și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 20 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Arsen. Cel mult 0,0001%.

5,0 g lactoză se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen-Procedeu II” (IX.C.13).

Caleiu. 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml nu trebuie să dea reacția pentru calciu (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. 5 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru fer (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfazi. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Dextrine, amidon, substanțe reducătoare. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml acid clorhidric (R), 0,05 ml iod 0,05 mol/l și se agită; colorația trebuie să fie asemănătoare cu aceea a unei soluții-martor preparate din 10 ml apă, 0,05 ml acid clorhidric (R) și 0,05 ml iod 0,05 mol/l.

Substanțe proteice. La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și 0,05 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație violetă.

Zahăr, fructoză. La 5 ml soluție A se adaugă 0,1 g rezorcinol (R), 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se încălzește timp de 5 min; nu trebuie să apară o colorație roșie; amestecul se poate colora în galben.

Zaharuri solubile în alcool (glucoză, zaharoză). Cel mult 0,5%.

2 g lactoză pulverizată se dizolvă în 20 ml alcool 90°, se agită timp de 15 min și se filtrează. 10 ml filtrat se evaporă pe baia de apă într-o capsulă de sticlă în prealabil cântărită și reziduul obținut se usucă la 105 °C până la masă constantă.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 5,5%.

0,5 g lactoză se usucă la 130 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g lactoză se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

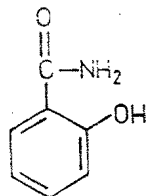
Contaminare microbială. Lactoza nu trebuie să conțină *Escherichia coli* și *Salmonella sp.* (IX.F.3).

Conservare. În recipiente bine închise.

Observație. Prezintă pericol de explozie prin triturare cu substanțe oxidante.

SALICYLAMIDUM

Salicilamidă

C₇H₇NO₂M_r 137,1

Salicilamida este 2-hidroxi-benzamidă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₇H₇NO₂.

Descriere. Cristale aciculare, incolore sau pulbere cristalină aproape albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în 8 ml alcool, 10 ml apă la fierbere, 40 ml eter, 180 ml cloroform, 700 ml apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții diluate de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 2,0 g salicilamidă se dizolvă în 40 ml apă la fierbere, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 40 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,3 ml apă de brom (R); se formează un precipitat alb.

— 0,2 g salicilamidă se încălzesc într-o eprubetă uscată; se degajează un miros caracteristic de fenol și vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Punct de topire: 138–142 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,5 g salicilamidă se dizolvă în 10 ml apă, prin încălzire la aproximativ 70 °C; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,1 ml roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galbenă. Trebuie să se folosească cel mult 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l.

Amoniu. Cel mult 0,0025%.

2,0 g salicilamidă se agită cu 20 ml apă și se filtrează. 8 ml soluție filtrată completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg amoniu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,2 g salicilamidă se dizolvă în 4,5 ml acid sulfuric (R) și se completează cu același solvent la 5 ml; colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g salicilamidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g salicilamidă se dizolvă în 40 ml dimetilformamidă (R), se adaugă 0,1 ml albastru de timol în dimetilformamidă (I) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră.

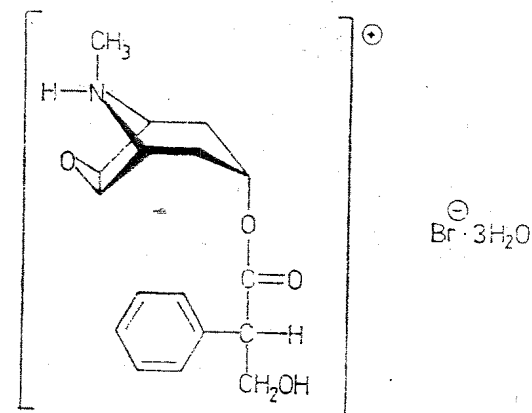
1 ml metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01371 g C₇H₇NO₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Analgezic; antipiretic; antiinflamator.

SCOPOLAMINI HYDROBROMIDUM

Bromhidrat de scopolamină

C₁₇H₂₁NO₄ · HBr · 3H₂OM_r 438,3

Sinonim: *Hyoscini hydrobromidum*

Bromhidratul de scopolamină este bromhidrat de 3-(2'-fenil-3'-hidroxipropioniloxi)-6, 7-epoxi-8-metil-8-azabicyclo [3.2.1] octan cu trei molecule

de apă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau cristale incolor, fără miros, cu gust amar (toxic) (IX.B); eflorescent.

Solubilitate. Solubil în 3 ml apă, 30 ml alcool, foarte greu solubil în cloroform, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,50 g bromhidrat de scopolamină se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotat.

Identificare

— 1 mg bromhidrat de scopolamină se dizolvă în 0,25 ml acid nitric fumans (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă; după răcire, reziduu, de culoare galbenă, se dizolvă în 2 ml acetonă (R) și se adaugă 0,2 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool; apare o colorație violetă.

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml amoniac 100 g/l (R) și 3 ml cloroform (R) și se agită; se evaporă la sicitate pe baia de apă și la reziduu se adaugă 1,5 ml clorură de mercur (II) (R) 20 g/l în alcool 60°; se formează un precipitat alb (deosebire de atropină și hiosciamină).

— La 1 ml soluție A se adaugă 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,2 ml cloramină B 50 g/l (R) și 1 ml cloroform (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

Punct de topire: 193 — 199 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ până la $-26,5^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2). $pH = 4,0 - 6,0$ (soluția A) (IX.C.22).

Aposeopolamină. Absorbanța soluției 0,1% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l la 245 nm trebuie să fie de cel mult 0,36 (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic și produși de descompunere. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-acetonă (R)-metanol (R)-amoniac concentrat (R) (50:30:10:2).

Soluții de aplicat:

Soluția a: bromhidrat de scopolamină 2,0% m/V în metanol (R);
Soluția b: bromhidrat de scopolamină 0,020% m/V în metanol (R);
Soluția c: bromhidrat de scopolamină 0,010% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (200 μg bromhidrat de scopolamină);
b: 10 μl soluție b (2 μg bromhidrat de scopolamină);
c: 10 μl soluție c (1 μg bromhidrat de scopolamină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă în etuvă, la 105 °C, timp de 15 min. După răcire, se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu și acid tartric-soluție (R) până la apariția petelor.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare bromhidratului de scopolamină, cu Rf de aproximativ 0,70, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei bromhidratului de scopolamină din dreptul punctului b; cel mult una dintre pete poate să depășească mărimea și intensitatea colorației petei bromhidratului de scopolamină din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscure. 10,0 — 13,0%.

0,5 g bromhidrat de scopolamină se usucă pe pentoxid de fosfor, în vid, timp de 24 h, apoi la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g bromhidrat de scopolamină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g bromhidrat de scopolamină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml acid acetic anhidru (R). După răcire se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 30 ml cloroform (R) și 0,3 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație roșu-vioacee.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03843 g $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Venenum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Anticolinergic, folosit ca anti-parkinsonian, în rătăcirile de mișcare și în preanestezie.

SINAPIS NIGRAE SEMEN

Sămînță de muștar negru

Sămînța matură a plantei *Brassica nigra* (L.) Koch (*Sinapis nigra* L.) (*Brassicaceae*). Conține cel puțin 0,7% ulei volatil sub formă de glicozide exprimate în izotiocianat de alil (C_4H_7NS).

Descriere. *Caractere macroscopice.* Sămînțe sferice sau ovoide, cu diametrul de 1 — 1,6 mm, brun-negriceose sau roșu-negriceose la exterior, galbene în interior. La examinarea cu lupă, se observă suprafața fin reticulată a sămînțelor, cu o mică proeminență albicioasă (hilul) pe fața puțin

turtită. Sub tegument se află un embrion oleaginos, galben sau verzui, cu două cotiledoane, dintre care cel exterior îl înfășoară pe cel interior, a cărui margine acoperă radica recurbată.

Fără miros, gust mucilaginos; prin sfărîmarea semințelor gustul devine înțepător arzător, caracteristic (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă tegumentul seminal format dintr-o epidermă externă cu celule alungite tangențial și pereți subțiri, bogate în mucilagii, după care urmează un strat de celule mari, foarte alungite tangențial, cu pereții subțiri care sînt cătușite spre interior și lateral de celulele scleroase ale stratului următor, îngroșate inegal, cu lățimea de 4 — 14 μm , cu înălțimi diferite și de culoare galbenă; urmează un strat pigmentar format din celule alungite tangențial, cu un conținut brun-roșcat. Albumenul este format dintr-un strat de celule poligonale sau ușor alungite tangențial, cu pereții îngroșați, după care urmează cîteva straturi de celule fusiforme. Cotiledoanele embrionului au celule poligonale cu pereții subțiri, bogate în ulei gras și aleuronă. Amidonul lipsește.

Pulberea, formată din particule galbene, galben-verzui sau galben-brune, amestecate cu particule brune, prezintă fragmente brune din tegument, cu celule poligonale, cu lumen îngust; deasupra și dedesubtul acestui strat apare o rețea constituită din mari ochiuri poligonale rotunjite. Pulberea mai prezintă fragmente de albumen cu celule poligonale cu pereții îngroșați, pline cu picături de ulei gras și aleuronă și numeroase fragmente din embrion cu celule poligonale cu pereții subțiri, care conțin granule de aleuronă și picături mici de ulei. Uneori se mai întîlnesc fragmente din epiderma tegumentului, cu celule mari, poligonale, incolore (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare

— Semințele de muștar negru, puse în contact cu apa timp de 5 — 10 min, devin ușor mucilaginoase.

— Semințele de muștar negru, triturate cu apă, degajează un miros caracteristic înțepător.

Sinapis alba L. Nu se admite înlocuirea cu semințe cu diametrul de 1,7 — 2,5 mm (galbene sau cenușii la exterior, cu suprafața foarte fin punctată sau cu îngroșări neregulate) și care prezintă celule scleroase cu înălțimi egale și de culoare galben-deschis.

— La 0,1 g pulbere de sămînță de muștar negru se adaugă 10 ml apă și se ține în baia de apă timp de 5 min, agitînd din cînd în cînd. Se răcește și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,2 ml nitrat de mercur (I) în acid nitric (R); se formează un precipitat. Se lasă în repaus timp de 2 h; lichidul supernatant nu trebuie să se coloreze în roșu sau roz.

Alte specii de Brassicaceae. Nu se admite înlocuirea cu semințe care prezintă celule scleroase de culoare brună, cu îngroșări uniforme, sau cu o lățime diferită de 4 — 14 μm .

Amidon. 1 g pulbere de sămînță de muștar negru se încălzește la fierbere cu 10 ml apă și se filtrează. După răcire, la filtrat se adaugă 0,1 ml iod 0,05 mol/l; nu trebuie să apară o colorație albastră.

Părți din aceeași plantă. Părți din aceeași plantă, semințe zdrobite sau alterate, cel mult 1,5% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 12,0%.

5 g sămînță de muștar negru se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 5,0%.

1 g sămînță de muștar negru se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 1,5% (IX.C.17).

Dozare. La 10 g pulbere de sămînță de muștar negru (IV) proaspăt măcinată se adaugă 100 ml apă încălzită la 40 °C, într-un balon cu dop rodat și se ține în etuvă, la 40 °C, timp de 2 h. Se adaugă 30 ml alcool (R) și balonul se adaptează la un refrigerent prevăzut cu o alonjă care se introduce într-un balon cotat de 100 ml în care se află un amestec format din 5 ml apă și 7 ml amoniac concentrat (R) 140 g/l. Capătul alonjei trebuie să pătrundă în soluția din balonul cotat. Se distilează 70 ml soluție, la început mai încet, cu precauție, evitînd formarea de spumă, apoi mai repede. Se spală refrigerentul cu 10 ml apă, care se introduce în balonul cotat. Distilatul din balonul cotat, în gîtul căruia s-a pus o mică pîlnie, se ține în baia de apă, la început la 50 — 60 °C timp de 10 min, apoi la 100 °C timp de 10 min. Se completează cu apă la 100 ml, la 20 °C și se omogenizează. La 10 ml soluție se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 1 mol/l pînă la colorație roșie. La 40 ml din aceeași soluție se adaugă de patru ori volumul de acid clorhidric 1 mol/l folosit la titrarea prealabilă, apoi încă 10 ml acid clorhidric 1 mol/l și 10 ml acid acetic (R), într-un vas conic cu dop rodat. Se introduc apoi cu precauție, sub agitare, 20 ml iod 0,05 mol/l. Se închide flaconul și se lasă în repaus, la întuneric, timp de 2 h, după care se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,004958 g $\text{C}_4\text{H}_5\text{NS}$.

Conservare. Ferit de lumină și de umiditate.

Observație. Pulberea de sămînță de muștar negru se prepară la nevoie.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Rubefiant.

SIRUPI

Siropuri

Siropurile sînt preparate farmaceutice lichide cu un conținut crescut în zahăr, de consistență viscoasă, destinate administrării interne.

Preparare. Siropurile se prepară prin dispersarea substanțelor active sau a extractelor vegetale în soluții concentrate de zahăr sau în siropul simplu și completarea la masa prevăzută (m/m).

Se pot folosi *substanțe auxiliare* (de ex, agenți pentru corectarea gustului, mirosului și pentru creșterea viscozității, conservanți antimicrobieni potriviți).

Dacă este necesar, siropurile se prepară prin încălzire și se filtrează imediat în recipiente uscate, de capacitate mică.

Descriere. Siropurile sînt lichide limpezi sau slab opalescente, cu mirosul, gustul și culoarea caracteristice componentelor.

Densitate relativă. Se determină conform prevederilor de la „Densitate relativă” (IX.C.3).

Indice de refracție. Se determină conform prevederilor de la „Indice de refracție” (IX.C.5.6).

Masa totală pe recipient. Se determină prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pină la 25 g	±5%
25 g pină la 50 g	±3%
50 g pină la 500 g	±2%

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină la 0,1%	±7,5%
0,1% pină la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Conservare. În recipiente cu o capacitate de cel mult 1 000 ml, bine închise, complet umplute, la 8 – 15 °C.

La siropurile cu o concentrație în zahăr mai mică decît aceea prevăzută la siropul simplu, se adaugă 1,5% amestec de p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de n-propil, în proporție de 9:1 sau alți conservanți antimicrobieni potriviți. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze conservantul antimicrobian adăugat.

SIRUPUS BALSAMI TOLUTANI

Sirop de balsam de Tolu

Preparare

<i>Tinctura balsami tolutani</i>	4,5 g
<i>Magnesii subcarbonas</i>	1 g
<i>Saccharum</i>	64 g
<i>Aqua destillata</i>	q.s.ad 100 g

Tinctura de balsam de Tolu se amestecă într-un mojar cu carbonatul bazic de magneziu și cu 20 g zahăr. Se adaugă 30 g apă, se omogenizează, prin triturare, și se filtrează prin hîrtie de filtru. În filtrat se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, restul de zahăr și se completează cu apă la 100 g.

Siropul de balsam de Tolu trebuie să corespundă prevederilor de la „Sirupi” și următoarelor prevederi:

Descriere. Lichid viscos, limpede, galben, cu miros aromat, caracteristic și gust dulce.

Identificare

– 5 ml sirop se încălzesc pe baia de apă cu 0,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și cu 2 ml permanganat de potasiu (R) 10 g/l; se percepe un miros caracteristic de migdale amare.

– 2 ml sirop se încălzesc pe baia de apă cu 0,5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și cu 2 ml iod 0,05 mol/l; se percepe un miros caracteristic de iodoform.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,2800 - 1,3000$ (IX.C.3).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,4410 - 1,4490$ (IX.C.5.6).

pH = 6,5 – 7,5 (IX.C.22).

Conservare. Ferit de lumină.

SIRUPUS BELLADONNAE**Sirop de mătrăgună**

Sinonim: sirop de beladonă

Preparare

Tinctura Belladonnae

5 g

Sirupus simplex

95 g

Se amestecă și se omogenizează.

Siropul de mătrăgună trebuie să corespundă prevederilor de la „Sirupi” și următoarelor prevederi:

Descriere. Lichid viscos, limpede sau slab opalescent, galben-verzui, cu miros slab, caracteristic și gust dulce.

Identificare

— La 25 ml sirop se adaugă 2 ml amoniac concentrat (R) și se agită cu 25 ml eter (R) timp de 10 min, într-o pîlnie de separare. Stratul eteric se separă și se evaporă pe baia de apă, într-o capsulă de porțelan. La reziduu se adaugă 0,25 ml acid nitric (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă. După răcire, reziduu se dizolvă în 2 ml acetonă (R) și se adaugă 0,5 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R); apare o colorație violetă, trecătoare.

— 25 ml sirop se agită cu 25 ml cloroform (R) într-o pîlnie de separare. Stratul cloroformic se separă și se evaporă la sicitate pe baia de apă; reziduu se dizolvă în 10 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C. și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,05 ml amoniac concentrat (R); apare o fluorescență albastru-verzuie în lumina ultravioletă la 254 nm.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,2650 - 1,3050$ (IX.C.3).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,4416 - 1,4496$ (IX.C.5.6).

Conservare. *Separandum.*

Observație. Se agită înainte de folosire.

SIRUPUS CODEINI 0,2%**Sirop de codeină 0,2%****Preparare**

Codeinum

0,2 g

Alcoholum

1,8 g

Sirupus simplex

98,0 g

Codeina se dizolvă în alcool și se amestecă cu siropul simplu.

Siropul de codeină 0,2% trebuie să corespundă prevederilor de la „Sirupi” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% codeină ($C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$) față de valoarea declarată.

Descriere. Lichid viscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce-amăru.

Identificare

— La 2,5 ml sirop se adaugă 7,5 ml apă și se fierbe cu 0,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) timp de 1 min. După răcire se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat roșu.

— La 10 ml sirop se adaugă 0,5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se agită cu 1 ml eter (R). Stratul eteric se separă și se evaporă. La reziduu se adaugă 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde care după încălzire pe baia de apă devine albastră. Se adaugă 0,1 ml acid nitric 100 g/l (R); colorația devine roșie.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,2800 - 1,3200$ (IX.C.3).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,4490 - 1,4570$ (IX.C.5.6).

Aspect. 10 ml sirop trebuie să fie incolor. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,80 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Dozare. 50 g sirop se diluează cu 25 ml apă, se adaugă 4 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se extrage de patru ori cu câte 25 ml cloroform (R), într-o pîlnie de separare. Soluțiile cloroformice reunite se spală de două ori cu câte 5 ml apă, se filtrează și se evaporă pe baia de apă pînă la sicitate. Reziduu se dizolvă în 30 ml acid acetic anhidru (R) în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03174 g $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$.

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

Observație. Se admite prepararea siropului cu fosfat de codeină. Se folosește masa corespunzătoare de fosfat de codeină care se dizolvă în 2 ml apă și se completează cu sirop simplu la 100 g.

SIRUPUS SIMPLEX**Siroplu simplu****Preparare***Saccharum*

64 g

Aqua destillata

q.s.ad 100 g

Zahărul se dizolvă, prin încălzire, în apă, se fierbe timp de 1 – 2 min, agitând continuu, se completează cu apă încălzită la aproximativ 70 °C la 100 g și se filtrează fierbinte.

Siroplu simplu trebuie să corespundă prevederilor de la „Sirupi” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% zahăr față de valoarea declarată.

Descriere. Lichid viscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce. *Soluția A.* 7,8 g sirop se diluează cu apă la 50 ml.

Identificare

— 10 ml soluție A se fierb cu 0,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) timp de 1 min. După răcire se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se adaugă 2 ml sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) și se formează un precipitat roșu.

— La 3 ml soluție A se adaugă 1 ml nitrat de cobalt (II) 50 g/l (R) și 2 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R); apare o colorație violetă.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,3005 - 1,3247$ (IX.C.3).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,4464 - 1,4550$ (IX.C.5.6).

Aspect. 10 ml sirop trebuie să fie incolor. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,80 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,3 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. La adăugarea de cel mult 0,25 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Cloruri. Cel mult 0,0025%.

10 ml soluție A se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 ml ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Agenți de îndulcire artificiali. La 25 ml sirop se adaugă 25 ml apă și 3,5 ml acid sulfuric 100 g/l (R); se agită într-o pîlnie de separare cu 25 ml amestec format din volume egale de eter (R) și eter de petrol (R). Rezidulul fazei organice separate, dizolvat în 5 ml apă, nu trebuie să aibă gust dulce.

Glucoză, zaharuri reducătoare. 5 ml soluție A se încălzesc pe baia de apă cu sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R); nu trebuie să se formeze imediat un precipitat galben sau roșcat.

Dozare. Se determină indicele de refracție. Concentrația în zahăr, corespunzătoare indicelui de refracție determinat, se calculează din tabelul „Concentrația soluțiilor de zahăr în funcție de densitatea relativă și de indicele de refracție, la 20 °C”.

SOLUTIONES**Soluții**

Soluțiile medicamentoase sînt preparate farmaceutice lichide, care conțin una sau mai multe substanțe active dizolvate într-un solvent sau într-un amestec de solvenți; sînt destinate administrării interne sau externe.

Preparare. Soluțiile se prepară prin dizolvarea substanțelor active în solventul prevăzut și completarea la masa specificată (m/m). După dizolvare, dacă este cazul, soluțiile se filtrează.

Ordinea și modul de dizolvare se efectuează în funcție de natura și proprietățile substanțelor active; substanțele volatile sau substanțele cu miros puternic se adaugă la sfîrșit.

Solvenții cei mai folosiți sînt: apă, alcool, glicerol și uleiuri vegetale. Ori de cîte ori se prescriu soluții fără să se specifice solventul se folosește apa, în cazul soluțiilor apoase și uleiul de floarea-soarelui, în cazul soluțiilor uleioase.

La preparare se pot folosi și *substanțe auxiliare* (de ex. solubilizanți, agenți pentru corectarea gustului, mirosului și pentru ajustarea pH-ului, conservanți antimicrobieni potriviți).

Cînd se prepară soluții cu substanțe toxice sau puternic active, în cantități mai mici de 50 mg, se folosesc soluțiile titrate (1:10 sau 1:100) ale acestor substanțe. Soluțiile titrate ale substanțelor toxice sau puternic active se păstrează în dulapul *Venena* respectiv *Separanda*, alături de substanțele corespunzătoare.

Pentru măsurarea componentelor lichide în picături se folosește picătorul normal.

Descriere. Soluțiile medicamentoase sînt lichide limpezi, cu mirosul, culoarea și gustul caracteristice componentelor.

pH-ul soluțiilor apoase se determină potențiomtric.

Masa totală pe recipient. Se determină prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pină la 25 g	±5%
25 g pină la 50 g	±3%
50 g pină la 500 g	±2%
500 g și mai mult de 500 g	± %

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină la 0,1%	±7,5%
0,1% pină la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Conservare. În recipiente bine închise.

SOLUTIO ALUMINII ACETICO-TARTARICI

Soluție de acetotartrat de aluminiu

Sinonim: soluție Burrow

Preparare

Aluminii sulfas	30,0 g
Acidum aceticum dilutum	36,5 g
Calcii carbonas	13,5 g
Aqua destillata	q.s.
Acidum tartaricum	q.s.

Sulfatul de aluminiu se dizolvă în 100g apă și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. În soluția filtrată se adaugă acid acetic diluat

și carbonat de calciu dispersat în 20 g apă, adăugat treptat și sub agitare continuă. Se lasă în repaus timp de cel puțin 24 h la temperatura camerei, agitînd pînă la încetarea degajării dioxidului de carbon. Se filtrează și la fiecare 100 g soluție se adaugă 3,5 g acid tartric.

Soluția de acetotartrat de aluminiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutiones” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 1,10% și cel mult 1,38% aluminiu (Al; A₂ 26,98).

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros slab de acid acetic, cu gust acru, astringent.

O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Identificare

— 1 ml soluție se diluează cu 4 ml apă și se adaugă 1 ml clorură de amoniu 100 g/l (R) și 1 ml amoniac 100 g/l (R); apare un precipitat alb, gelatinos care se dizolvă în 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R).

— La 0,1 ml soluție se adaugă 0,1 ml bromură de potasiu 100 g/l (R), 0,1 ml resorcinol (R) 20 g/l și 3 ml acid sulfuric (R). Se încălzește în baia de apă timp de 5 — 10 min; apare o colorație albastră. La adăugarea de 3 ml apă colorația soluției devine roșie.

— La 1 ml soluție se adaugă 1 ml alcool (R), 1 ml acid sulfuric (R) și se încălzește; se percepe miros de acetat de etil.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,055 - 1,060$ (IX.C.3).

pH = 3,0 — 4,0 (IX.C.22).

Dozare. 1,0 g soluție se diluează cu 10 ml apă, se adaugă 20 ml edetat disodic 0,05 mol/l și se încălzește la fierbere timp de 1 min. După răcire se diluează cu 100 ml apă, se adaugă 1,5 g metenamină (R), xilenoloranj-soluție (I) și se titrează cu sulfat de zinc 0,05 mol/l pînă la colorație roșu-violacee.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,001349 g Al.

Conservare. La loc răcoros.

Observație. Cînd se prescrie *Solutio aluminii acetici*, *Liquor aluminii acetici* sau *Liquor Burrowi* se eliberează *Solutio aluminii acetico-tartarici*.

Acțiune farmacologică și întrebuintări. Astringent; antiseptic.

SOLUTIO AMMONII ACETATIS 15%

Soluție de acetat de amoniu 15%

Preparare

Solutio ammonii hydroxydi 100 g/l	35,7 g
Acidum aceticum 300 g/l	41,4 g
Aqua destillata	q.s.ad 100 g

Amoniacul, acidul acetic și 20 g apă se amestecă și se încălzesc la fierbere. După răcire, soluția obținută se neutralizează la hîrtia de turnesol roșie (I) și se completează cu apă la 100 g.

Soluția de acetat de amoniu 15% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% acetat de amoniu ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros slab de acid acetic și cu gust sărat.

Identificare

— La 2 ml soluție se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

— La 2 ml soluție se adaugă 0,5 ml ciorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșie care dispare la adăugarea de acid clorhidric 100 g/l (R).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,0300 - 1,0340$ (IX.C.3).

Dozare. 10 g soluție se diluează cu 50 ml apă, se adaugă 6 ml formalhidă (R) în prealabil neutralizată la fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,07708 g $\text{CH}_3\text{COONH}_4$.

Conservare. Prin păstrare, soluția de acetat de amoniu devine acidă și trebuie neutralizată cu amoniac 100 g/l (R).

Observație. Soluția de acetat de amoniu se mai poate prepara din 15 g acetat de amoniu (R) prin dizolvare în apă și neutralizare la hîrtia de turnesol roșie (I) cu amoniac 100 g/l (R).

SOLUTIO BROMHEXINI HYDROCHLORIDI 0,2%

Soluție de clorhidrat de bromhexin 0,2%

Preparare

Bromhexini hydrochloridum	0,2 g
Acidum tartaricum	0,1 g

Methylis parahydroxybenzoas	70 mg
Propylis parahydroxybenzoas	30 mg
Aqua destillata	q.s.ad 100 g

Substanțele se dizolvă, prin încălzire, în 80 g apă; după răcire se completează cu același solvent la 100 g.

Soluția de clorhidrat de bromhexin 0,2% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% clorhidrat de bromhexin ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust amar.

Identificare

— La 2 ml soluție se adaugă 3 ml cloroform (R), 0,2 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și 5 ml cloramina B 50 g/l (R); după agitare, stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

— La 2 ml soluție se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R), 1 ml 2-naftol-soluție (R) și se agită; se formează un precipitat roșu-brun.

— La 2 ml soluție se adaugă 2 ml metanol (R), 0,2 ml acid nitric 100 g/l (R), 0,2 ml nitrat de argint 20 g/l (R) și se agită; se formează un precipitat alb, cazeos.

pH = 2,5 — 3,5 (IX.C.22).

Dozare. 3 g soluție se diluează cu acid clorhidric (R) 0,1 mol/l în metanol (R) la 100 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 317 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 317 nm = 86.

Conservare. Ferit de lumină.

SOLUTIO CALCII CHLORIDI 50%

Soluție de clorură de calciu 50%

Preparare

Calcii chloridum	50 g
Aqua destillata	q.s.ad 100 g

Soluția de clorură de calciu 50% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% clorură de calciu ($\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat-amăru.

Identificare

— La 1 ml soluție se adaugă 0,2 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

— La 1 ml soluție se adaugă 0,2 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin, insolubil în acid acetic (R).

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,2290 - 1,2390$ (IX.C.3).

Dozare. 2-g soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. 20,0 ml din această soluție se diluează cu apă la 100 ml, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I), 10 mg edetat de magneziu și de sodiu (R) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01095 g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

SOLUTIO CAMPHORAE SPIRITUOSA 10%**Soluție alcoolică de camfor 10%**

Sinonim: spirt camforat

Preparare

<i>Camphora</i>	10 g
<i>Alcoholum</i>	70 g
<i>Aqua destillata</i>	q.s.ad 100 g

Camforul se dizolvă în alcool, se adaugă apa, în mici porțiuni și sub agitare, pînă la 100 g și se filtrează.

Soluția alcoolică de camfor 10% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutionses“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% camfor ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, cu miros caracteristic de camfor.

Identificare. Precipitatul obținut la „Dozare“ trebuie să fie de culoare galbenă.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,8670 - 0,8770$ (IX.C.3).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,3720 - 1,3730$ (IX.C.5.6).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$ pînă la $+6,9^\circ$ (1% m/V în alcool R) (IX.C.4).

Dozare. 2 g soluție se diluează cu 20 ml alcool (R), se adaugă, în mici porțiuni și sub agitare, 75 ml 2,4-dinitrofenilhidrazină în acid sulfuric (R) și se încălzește la fierbere pe baia de apă, la reflux, timp de 4 h. După răcire se adaugă 200 ml acid sulfuric 200 g/l (R), se lasă în repaus timp

de 24 h și se filtrează printr-un creuzet filtrant G 3 în prealabil cîntărit. Precipitatul se spală cu apă răcită la aproximativ 5 °C, pînă cînd apele de spălare au reacție neutră la hîrtie de turnesol roșie (I). Creuzetul filtrant cu precipitat se usucă la 80 °C, pînă la masă constantă.

1 g precipitat corespunde la 0,4581 g $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$.

SOLUTIO DIGITOXINI 0,1%**Soluție de digitoxină 0,1%**

Soluția de digitoxină 0,1% este o soluție de digitoxină într-un amestec de apă și glicerol.

Soluția de digitoxină 0,1% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutionses“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% digitoxină ($\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_{13}$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros de alcool.

Identificare

— Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine“, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata digitoxinei (s.r.) din dreptul punctului b.

— 0,5 ml soluție se evaporă pe baia de apă cu ajutorul unui curent de aer, pînă la îndepărtarea alcoolului. Reziduul siropos se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid acetic (R) și 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și se adaugă peste 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a lichidelor apare un inel brun, iar stratul superior de acid acetic se colorează în verde; în timp colorația se intensifică.

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (R).

Soluție de impregnare: formamidă (R)-acetonă (R) (10:90).

Developant: xilen (R)-metiletilcetonă (R)-formamidă (R) (50:50:6). Amestecul se agită într-o pîlnie de separare timp de 5 min, se lasă în repaus timp de 2 h, apoi se îndepărtează excesul de formamidă.

Soluții ge aplicat:

Soluția a: La 2,0 g soluție se adaugă 8 ml apă și 10 ml cloroform (R) într-o pîlnie de separare și se agită. După separare, stratul cloroformic se aduce într-o altă pîlnie de separare și se spală cu 4 ml apă. Stratul cloroformic separat se aduce într-un flacon cu dop rodat de 25 ml. Stratul apos din prima pîlnie de separare se agită încă de trei ori cu cîte 10 ml cloroform (R). După fiecare separare, stratul cloroformic se spaă cu aceeași 4 ml apă și se aduce în flaconul de 25 ml. Cloroformul se evaporă

la sicitate în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer. Reziđuul se dizolvă în 2,0 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția b: digitoxină (s.r.) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția c: digitoxină (s.r.) 0,0010% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția d: 0,5 ml soluție a se diluează cu 3,5 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluția de impregnare și se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c și d, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (10 μg digitoxină);

b: 10 μl soluție b (10 μg digitoxină-s.r.);

c: 10 μl soluție c (0,1 μg digitoxină-s.r.);

d: 10 μl soluție d (1,25 μg digitoxină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min. După răcire se pulverizează uniform cu acid tricloracetic și cloramina-soluție (R), se ține din nou la 115 °C, timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lîngă pata principală, corespunzătoare digitoxinei, cu Rf de aproximativ 0,65, mai pot să apară următoarele pete:

— o pată cu Rf de aproximativ 0,30 (gitoxină);

— cel mult încă două pete, cu Rf mai mic decît al digitoxinei, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului d, pe lîngă pata principală, corespunzătoare digitoxinei, mai poate să apară pata gitoxinei; fluorescența acestei pete trebuie să fie foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă pata digitoxinei din dreptul punctului c nu este vizibilă, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

Dozare. 2 g soluție se diluează cu alcool (R) la 50 ml, într-un balon cokat. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (R) proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rodat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluția-probă). După 30 min se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml digitoxină (s.r.) 0,0040% m/V în alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

SOLUTIO DIGOXINI 0,05%

Soluție de digoxină 0,05%

Soluția de digoxină 0,05% este o soluție de digoxină într-un amestec de alcool, apă și propilenglicol.

Soluția de digoxină 0,05% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% digoxină (C₄₁H₆₄O₁₄) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros de alcool și gust amar.

Identificare. Pe cromatograma de la „Alte glicozide, genine”, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata digoxinei (s.r.) din dreptul punctului b.

pH = 5,4 — 7,4 (IX.C.22).

În patru eprubete identice, incolore, se introduc cîte 5 ml din următoarele soluții: soluție-tampon de comparație cu pH 5,4 în eprubeta 1, soluție-tampon de comparație cu pH 7, în eprubeta 2 și soluție de digoxină în eprubetele 3 și 4. În eprubetele 1 și 3 se adaugă 0,05 ml 4-etoxicrisoidină-soluție (I) și se agită. Soluția de digoxină trebuie să se coloreze în galben sau cel mult în galben-portocaliu, fără să depășească colorația soluției-tampon de comparație cu pH 5,4. În eprubetele 2 și 4 se adaugă cîte 0,1 ml roșu de crezol-soluție (I) și se agită. Soluția de digoxină trebuie să se coloreze în galben sau cel mult în galben-portocaliu, fără să depășească colorația soluției-tampon de comparație cu pH 7,4.

Alte glicozide, genine. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur G (R).

Soluție de impregnare: formamidă (R)-acetonă (R) (10:90).

Dezvoltant: xilen (R)-metiletilcetonă (R)-formamidă (R) (50:50:6). Amestecul se agită într-o pîlnie de separare timp de 5 min, se lasă în repaus timp de 2 h, apoi se îndepărtează excesul de formamidă.

Soluții de aplicat:

Soluția a: La 2,0 g soluție se adaugă 8 ml apă și 5 ml amestec format din 5 volume cloroform (R) și 1 volum 1-propanol (R), într-o pîlnie de separare și se agită. După separare, stratul inferior se aduce într-o altă pîlnie de separare și se spală cu 2,5 ml apă. Stratul inferior separat se aduce într-un flacon cu dop rodat de 25 ml. Stratul apos din prima pîlnie de separare se agită încă de două ori cu cîte 5 ml amestec de cloroform și 1-propanol și o dată cu 10 ml cloroform (o eventuală emulsie se poate desface prin adăugarea unei mici cantități de clorură de sodiu R). După fiecare separare, stratul inferior se spală cu aceeași 2,5 ml apă și se aduce în flaconul de 25 ml. Amestecul de cloroform și 1-propanol se evaporă la sicitate, în baia de apă la aproximativ 60 °C, cu ajutorul

unui curent de aer. Reziduuul se dizolvă în 1,0 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția b: digoxină (s.r.) 0,10% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția c: digoxină (s.r.) 0,0050% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția d₁: digoxină (s.r.) 0,0020% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția d₂: digitoxină (s.r.) 0,0010% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția e: 0,5 ml soluție a se diluează cu 3,5 ml amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu soluția de impregnare, se lasă pînă cînd aceasta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate și se ține la aer timp de 5 min.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c, d și e, se aplică soluțiile:

- a: 10 μl soluție a (10 μg digoxină);
- b: 10 μl soluție b (10 μg digoxină-s.r.);
- c: 10 μl soluție c (0,5 μg digoxină-s.r.);
- d: 10 μl soluție d₁ (0,2 μg digoxină-s.r.) și 10 μl soluție d₂ (0,1 μg digitoxină-s.r.);
- e: 10 μl soluție e (1,25 μg digoxină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate și se usucă cu un curent de aer, timp de 2 min. Se repetă dezvoltarea în același mod. Placa cromatografică se scoate și se usucă în etuvă, la 115 °C, timp de 20 min. După răcire se pulverizează uniform cu acid tricloracetic și cloramină-soluție (R), se ține din nou la 115 °C timp de 5 min și se examinează imediat în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare digoxinei, cu R_f de aproximativ 0,29, mai pot să apară următoarele pete:

- o pată cu R_f de aproximativ 0,20 (diginatină);
- o pată cu R_f puțin mai mare decît al petei digoxinei, cu care poate fi unită; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digoxinei din dreptul punctului c (digoxigenin-mono- și bis-digitoxozidă);
- o pată cu R_f de aproximativ 0,43 (gitoxină);
- o pată cu același R_f, de aproximativ 0,75, cu al petei digitoxinei din dreptul punctului d; mărimea și intensitatea fluorescenței acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digitoxinei;

— cel mult încă o pată, a cărei mărime și a cărei intensitate a fluorescenței nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei digoxinei din dreptul punctului d, sau cel mult încă două pete, cu fluorescență foarte slabă, la limita vizibilității;

— nu se ia în considerare o eventuală pată cu R_f de aproximativ 1,00 (excipienti).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului e, pe lângă pata principală, corespunzătoare digoxinei, mai pot să apară petele digoxigenin-mono- și bis-digitoxozidei, diginatinei și gitoxinei; fluorescența ultimelor două pete trebuie să fie foarte slabă, la limita vizibilității.

Dacă petele digoxinei și digitoxinei din dreptul punctului d nu sînt vizibile, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

Dozare. 4 g soluție se diluează cu alcool (R) la 50 ml, într-un balon cotelat. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 3 ml acid picric-soluție alcalină (R) proaspăt preparată, într-un flacon cu dop rotat care se introduce în baia de apă la aproximativ 20 °C, ferit de lumină puternică (soluția-probă). După 30 min se determină absorbanta soluției la 495 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 5 ml digoxină (s.r.) 0,0040% m/V în alcool (R) și 3 ml acid picric-soluție alcalină (R).

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

SOLUTIO EFFERVESCENS

Soluție efervescentă

Sinonim: limonadă gazoasă

Preparare

Soluția I		
Natrii hydrogencarbonas		4 g
Sirupus simplex		15 g
Aqua destillata	q.s.ad	100 g
Soluția II		
Acidum citricum		3,65 g
Sirupus simplex		15 g
Aqua destillata	q.s.ad	100 g

Soluțiile se prepară separat, în două recipiente.

Soluția efervescentă trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutionses” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% hidrogenocarbonat de sodiu (NaHCO_3) și cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% acid citric ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$) față de valorile declarate.

Descriere. Soluții limpezi. Prin amestecare se degajează dioxid de carbon.

Aspectul soluției. *Soluția I* este limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulce-sărat.

Soluția II este limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulce-acrișor.

Identificare

— La 2 ml soluție I se adaugă 0,2 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția se colorează în roz. Prin agitare și încălzire la aproximativ 70 °C soluția se colorează în roșu.

— 2 ml soluție II se neutralizează cu amoniac 100 g/l (R) și se adaugă 1 ml clorură de calciu 200 g/l (R). Se obține o soluție limpede, care prin încălzire la aproximativ 70 °C formează un precipitat alb, solubil în acid acetic (R).

Dozare. *Hidrogenocarbonat de sodiu.* La 25 g soluție I se adaugă 0,2 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 1 mol/l până la colorație portocaliu-intens.

Soluția se încălzește la aproximativ 70 °C până nu se mai degajează dioxid de carbon; se răcește și dacă soluția se decolorează se continuă titrarea până la colorație portocaliu-intens.

1 ml acid clorhidric 1 mol/l corespunde la 0,08401 g NaHCO_3 .

Acid citric. La 25 g soluție II se adaugă 0,2 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l până la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l corespunde la 0,07005 g $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Observație. Se prepară la nevoie.

SOLUTIO EPINEPHRINI 0,1%

Soluție de epinefrină 0,1%

Sinonim: soluție de adrenalină 0,1%

Soluția de epinefrină 0,1% este o soluție de epinefrină într-un amestec de apă și acid clorhidric 1 mol/l, cu pH-ul ajustat la 3,0 — 4,0; conține stabilizanți potriviți.

Soluția de epinefrină 0,1% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutionses” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% epinefrină ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,30 ml cobalt-E.c., 0,50 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Identificare. La 2 ml soluție se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde. Se adaugă 0,1 ml amoniac 100 g/l (R); colorația devine roșie.

pH = 3,0 — 4,0 (IX.C.22).

Dozare. 1 g soluție se introduce într-un balon cotat de 50 ml în care se află 5 ml hidrogenoftalat de potasiu 20 g/l (R) și 1,75 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, se adaugă 1 ml iod 0,05 mol/l și se agită. După 5 min se adaugă 2 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l, se completează cu apă la 50 ml și se determină absorbanta soluției la 530 nm, folosind ca lichid de compensare apa.

Concentrația în epinefrină a probei de analizat se calculează cu ajutorul unei curbe-etalon stabilite cu epinefrină (s.r.) în aceleași condiții și cu aceiași reactivi cu soluția-probă.

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

SOLUTIO FORMALDEHYDI

Soluție de formaldehidă

Sinonime: soluție de aldehidă formică, formol

Soluția de formaldehidă trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutionses” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 35,0% și cel mult 37,0% formaldehidă (CH_2O M_r30,02) și metanol folosit ca stabilizant.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros caracteristic înțepător. Prin păstrare la o temperatură sub 10 °C, soluția de formaldehidă poate forma un sediment.

Se amestecă în orice proporție cu alcoolul și apa (IX.C.1).

Soluția A. 5 g soluție se diluează cu apă la 50 ml.

Identificare

— La 0,5 ml soluție se adaugă 5 ml nitrat de diamminargint (R) și se încălzește pe baia de apă; se formează un precipitat negru-cenușiu și oglinda de argint.

— 1 ml soluție se evaporă la sicitate pe baia de apă; se obține un reziduu de culoare albă, greu solubil în apă, care prin încălzire degajează un miros înțepător.

— La 0,1 ml soluție se adaugă un amestec format din 3 ml acid sulfuric (R) și 0,02 g acid salicilic (R); apare o colorație roșie.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,0780 — 1,0920$ (IX.C.3).

Acetonă. La 1 ml soluție se adaugă 4 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 3 ml apă și 5 ml iod 0,05 mol/l; soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Aciditate. 10 ml soluție se diluează cu 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă fenolftaleină-soluție (I) și cel mult 2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Cloruri. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,0002%.

5 g soluție diluată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,002 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Reziduu prin calcinare. 20 g soluție se evaporă la sicitate pe baia de apă și se calcinează până la masă constantă; nu trebuie să rămână un reziduu ponderabil (IX.C.17).

Dozare. 1 g soluție se cântărește într-un balon cotate de 100 ml, care conține 2,5 ml apă și 1,5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l; după agitare se completează cu apă la 100 ml. La 10,0 ml din această soluție se adaugă 50 ml iod 0,05 mol/l și 20 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, într-un flacon cu dop rodat. După 15 min se adaugă 25 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând puternic, până la decolorare.

1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,001501 g CH_2O .

Conservare. Ferit de lumină, la o temperatură de cel puțin 10 °C.

SOLUTIO GLYCERYLI TRINITRATIS SPIRITUOSA 1%

Soluție alcoolică de trinitrat de gliceril 1%

Simonim: *Solutio nitroglycerini spirituosa*

Soluția alcoolică de trinitrat de gliceril 1% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% trinitrat de gliceril ($\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_9$) față de valoarea declarată.

Descriere. Lichid limpede, incolor, cu miros de alcool. Prin amestecare cu apa în proporție de 1:1 soluția rămâne limpede; în proporție de 1:2 soluția se turbură și după un repaus prelungit, pe fundul flaconului se depun picături de trinitrat de gliceril. Se amestecă în orice proporție cu alcool, clorofom și eter.

Identificare

— 10 ml soluție se amestecă într-o capsulă de porțelan cu 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă până la evaporarea alcoolului. Se adaugă 5 ml acid fosforic (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori nitroși și se percepe un miros de acroleină.

— 0,5 ml soluție se aduc într-un tub capilar de sticlă și se încălzește la fiacără; se produce o mică explozie.

— La 0,5 ml soluție se adaugă 0,5 ml difenilamină-soluție (R); apare o colorație albastru-intens.

Densitate relativă. Cel mult 0,8290 (IX.C.3).

Aciditate. La 5 ml soluție se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I) și 0,16 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Acid nitric. Cel mult 0,005%.

8 g soluție se aduc într-un flacon cu dop rodat de 100 ml. Se adaugă 0,1 ml albastru de bromtimol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l până la colorație albastră.

1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l corespunde la 0,00063 g HNO_3 .

Sulfați. 5 ml soluție se diluează cu 5 ml apă, se adaugă 0,5 ml nitrat de bariu 50 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Mononitrați și dinitrați de gliceril. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel C (R).

Developant: acetat de etil (R)-benzen (R) (15:85).

Soluție de aplicat: soluție alcoolică de trinitrat de gliceril 1% m/V. Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 5 μl din soluția de mai sus.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu difenilamină (R) 50 g/l în alcool (R) și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă trebuie să apară o singură pată, cu Rf de aproximativ 0,50; apariția altor pete vizibile la 254 nm indică prezența dinitraților și mononitraților de gliceril.

Dozare. 1 g soluție se diluează cu acid acetic (R) la 100 ml, într-un balon cotate. 1,0 ml soluție se amestecă cu 3 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (R), într-un balon cotate de 25 ml și se lasă în repaus timp de 15 min. În soluția răcită pe gheață se adaugă 8 ml apă, 11 ml amoniac concen-

trat (R) și se completează cu apă la 25 ml. Se determină absorbanta soluției la 420 nm față de o soluție-etalon preparată astfel: 1,3 g nitrat de potasiu (s.r.) se dizolvă în 100 ml apă, într-un balon cotat. 1,0 ml soluție se diluează cu acid acetic (R) la 50 ml, într-un balon cotat. 1,0 ml din această soluție se prelucrează în aceleași condiții și din aceiași reactivi cu soluția-probă.

Determinările se efectuează folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 1 ml acid acetic (R), 3 ml acid 2,4-fenoldisulfonic (R), 8 ml apă, 11 ml amoniac concentrat (R) și apă la 25 ml.

1 g nitrat de potasiu corespunde la 0,7489 g $C_3H_5N_3O_9$.

Conservare. Ferit de lumină, de șocuri mecanice și termice, la loc răcoros. *Separandum.*

Observații. Soluția alcoolică de trinitrat de gliceril poate exploda prin încălzire excesivă sau prin lovire.

Se descompune în prezența hidroxidului de sodiu (R).

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antianginos.

SOLUTIO HYDROGENII PEROXYDI CONCENTRATA

Soluție concentrată de peroxid de hidrogen

Soluția concentrată de peroxid de hidrogen trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% peroxid de hidrogen (H_2O_2 , M_r 34,02) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, caustică, aproape fără miros (IX.B).

Se descompune energic în contact cu substanțe organice oxidabile, cu unele metale și în mediu alcalin.

Prin descompunere totală, 1 ml soluție concentrată de peroxid de hidrogen degajează aproximativ 100 ml oxigen. Se amestecă în orice porție cu alcoolul și apa (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g soluție concentrată de peroxid de hidrogen se diluează cu apă la 50 ml.

Soluția B. 200 g soluție concentrată de peroxid de hidrogen se introduce într-o capsulă de platină. După încetarea degajării oxigenului se adaugă 5 ml carbonat de sodiu (R) 143 g/l, se lasă în repaus până la încetarea degajării oxigenului și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduul se dizolvă, prin încălzire la fierbere, într-un amestec format din 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 10 ml apă și se diluează cu apă la 40 ml.

Identificare

— La 1 ml soluție se adaugă, cu precauție, 0,1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); are loc o descompunere energică însoțită de efervescentă.

— 0,25 ml soluție se diluează cu 10 ml apă, se adaugă 0,5 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R) și 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R); apare o colorație albastră. Prin agitare cu 2 ml eter, colorația albastră trece în stratul eteric.

Aciditate. 10 ml soluție se diluează cu 100 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,25 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în roșu. La adăugarea a cel puțin 0,05 ml și a cel mult 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în galben.

Arsen. La 5 ml soluție se adaugă 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R); se evaporă pe baia de apă până aproape de sicitate și reziduul se diluează cu apă la 10 ml. 5 ml din această soluție nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Cloruri. Cel mult 0,0005%.

10 ml soluție A se compară cu 0,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion clorură) (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,00002%.

10 ml soluție B se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,00005%.

20 ml soluție B neutralizată cu 8–9 ml amoniac 100 g/l (R) se completează cu apă la 50 ml, într-un cilindru gradat și se compară cu 50 ml soluție-etalon (0,05 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitrogen total. Cel mult 0,001%.

5,0 g soluție se aduc într-un creuzet de platină, se adaugă 1 ml acid sulfuric (R) și se reduce volumul soluției la jumătate, prin încălzire pe baia de apă. Amestecul se diluează la 140 ml, se aduce cantitativ în aparatul pentru dozarea nitrogenului, se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și 1 g aliaj Dewarda. Se face legătura cu refrigerentul al cărui capăt inferior este cufundat într-un cilindru gradat de 100 ml, care conține 1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l și 5 ml apă și se colectează primii 70 ml distilat. La distilat se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 2 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R); apare o colorație galbenă.

2,2 ml soluție-etalon (0,22 mg ion nitrat) (IX.C.13) completați cu apă la 5 ml se prelucrează în aceleași condiții cu soluția-probă. După 1 min, colorația soluției-probă nu trebuie să fie mai intensă decât colorația soluției-etalon.

Sulfazi. Cel mult 0,0005%.

10 ml soluție A se compară cu 0,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Reziduu prin evaporare. Cel mult 0,06%.

25 g soluție se aduc într-o fiolă de cîntărire în prealabil cîntărită și se lasă în repaus pentru îndepărtarea oxigenului. După evaporare la sicitate pe baia de apă se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 4 h, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. 1,0 g soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate. La 10 ml soluție se adaugă 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se titrează cu permanganat de potasiu 0,02 mol/l pînă la colorație roz-persistent.

1 ml permanganat de potasiu 0,02 mol/l corespunde la 0,001701 gH₂O₂.

Conservare. Ferit de lumină, la loc răcoros. Soluția poate conține un stabilizant potrivit. *Separandum.*

SOLUTIO IODI SPIRITUOSA

Soluție alcoolică de iod iodurat

Simonim : tinctură de iod

Preparare

<i>Iodum</i>	2 g
<i>Kalii iodidum</i>	3 g
<i>Alcoholum 50°</i>	<i>q.s.ad</i> 100 g

Iodul și iodura de potasiu se dizolvă în 30 g alcool 50° și se completează cu același solvent la 100 g.

Soluția alcoolică de iod iodurat trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% iod (I) și cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% iodură de potasiu (KI) față de valorile declarate.

Descriere. Soluție limpede, brună, cu miros caracteristic de iod și de alcool.

Identificare

— La 0,2 ml soluție se adaugă 2 ml apă și 0,1 ml amidon-soluție (I); apare o colorație albastră.

— 4 ml soluție se evaporă la sicitate pe baia de apă, apoi se încălzește pe sită pînă la îndepărtarea iodului; reziduu alb se dizolvă în 4 ml apă. La 1 ml din această soluție se adaugă 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat galben.

— La 3 ml din aceeași soluție se adaugă 0,5 ml acetat de sodiu 100g/l (R) și 2 ml acid tartric (R) 200 g/l; se formează un precipitat alb.

Aciditate. La 2,5 ml soluție se adaugă 0,2 ml fenolftaleină-soluție (I); trebuie să se obțină o colorație roz, care persistă timp de 30 s.

Alcool. Cel puțin 36,0% (XI.C.18).

Dozare. *Iod.* 5 g soluție se diluează cu 15 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la decolorare.

1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01269 g I.

Iodură de potasiu. Soluția de la dozarea iodului se diluează cu 100 ml apă; se adaugă 2 ml acid acetic 300 g/l (R), 0,1 ml iodezină-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorația roz-violetă a precipitatului.

Din numărul de mililitri de nitrat de argint 0,1 mol/l folosiți se scade numărul de mililitri de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosiți la dozarea iodului.

1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,01660 g KI.

Conservare. În recipiente incolore. *Separandum.*

SOLUTIO MAGNESII CITRATIS

Soluție de citrat de magneziu

Preparare

<i>Acidum citricum</i>	25,5 g
<i>Magnesi subcarbonas</i>	15 g
<i>Sirupus simplex</i>	50 g
<i>Citri aetheroleum</i>	0,1 g
<i>Talcum</i>	5 g
<i>Aqua destillata</i>	<i>q.s.ad</i> 350 g

Peste acidul citric, dizolvat în 200 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, se adaugă în porțiuni mici carbonatul bazic de magneziu și se agită pînă la dizolvare. Se adaugă siropul simplu și uleiul de lămâie în prealabil triturat cu talcul și 20 ml apă, se filtrează și se completează cu apă la 350 g.

Soluția de citrat de magneziu trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 1,5% și cel mult 1,9% oxid de magneziu (MgO).

Descriere. Soluție limpede incoloră sau slab gălbuie, cu miros caracteristic de lămâie și gust dulce-acrișor.

Identificare

— 5 ml soluție se evaporă la sicitate pe baia de apă; reziduu se calcinează, iar după răcire se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și se filtrează. La filtrat se adaugă 2 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 2 ml

hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) și amoniac 100 g/l (R) până la reacție alcalină; se formează un precipitat cristalin, de culoare albă.

— La 2 ml soluție se adaugă 1 ml sulfat de mercur (II)-soluție (R) și 0,25 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat alb, iar lichidul se decolorează. Precipitatul se filtrează și se spală cu apă. Peste precipitat se adaugă pe filtru 0,25 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșie caracteristică.

pH = 3,5 – 5,5 (IX.C.22).

Dozare. 3 g soluție se diluează cu 100 ml apă, se adaugă 5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,002016 g MgO.

Observație. Soluția se prepară la nevoie.

Aecțiune farmacologică și întrebuințări. Purgativ.

SOLUTIO METHYLERGOMETRINI HYDROGENOMALEATIS 0,025%

Soluție de hidrogenomaleat de metilergometrină 0,025%

Soluția de hidrogenomaleat de metilergometrină este o soluție de hidrogenomaleat de metilergometrină într-un amestec de alcool, apă, glicerol și propilenglicol, cu pH-ul ajustat la 3,2; conține stabilizanți și conservanți antimicrobieni potriviți.

Soluția de hidrogenomaleat de metilergometrină 0,025% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutions” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 90,0% și cel mult 110,0% hidrogenomaleat de metilergometrină ($C_{20}H_{22}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$) față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros slab de alcool și gust dulce, ușor acru (toxic).

Identificare

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata hidrogenomaleatului de metilergometrină (s.r.) din dreptul punctului *b*.

— La 4 ml soluție se adaugă un amestec format din 5 ml acid acetic (R) și 5 ml acetat de etil (R). La 1 ml din această soluție se adaugă 1 ml acid sulfuric (R), sub agitare și răcire; apare o colorație albastră, cu nuanță roșie. Se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nuanța roșie dispare și colorația albastră se intensifică.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 1,010 - 1,063$ (IX.C.3).

pH = 2,7 – 3,5 (IX.C.22).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Atenție! Determinarea se efectuează repede și ferit de lumină.

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: cloroform (R)-metanol (R) (90:10). În vasul cromatografic se introduce odată cu developantul și un pahar de laborator cu amoniac concentrat (R).

Soluții de aplicat:

Soluția a: La 8,0 g soluție se adaugă 10 ml apă, într-o pîlnie de separare, se alcalinizează cu amoniac concentrat (R) până la pH 9–10 și se agită de trei ori cu câte 10 ml cloroform (R). Soluțiile cloroformice reunite se evaporă la siccitate în baia de apă la aproximativ 40 °C, cu ajutorul unui curent de aer. Reziduul se dizolvă în 1,0 ml alcool (R);

Soluția b: hidrogenomaleat de metilergometrină (s.r.) 0,20% m/V în alcool (R);

Soluția c: hidrogenomaleat de metilergometrină (s.r.) 0,010% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b* și *c*, se aplică soluțiile:

a: 25 μl soluție a (50 μg hidrogenomaleat de metilergometrină);

b: 25 μl soluție b (50 μg hidrogenomaleat de metilergometrină-s.r.);

c: 25 μl soluție c (2,5 μg hidrogenomaleat de metilergometrină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, placa cromatografică se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm, timp de cel mult 1 min, pentru identificare, apoi se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid clorhidric (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare hidrogenomaleatului de metilergometrină, cu R_f de aproximativ 0,35, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *c*.

Dozare. 5 g soluție se diluează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat. La 2,0 ml din această soluție se adaugă 4,0 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric (R) (soluția-probă). După 5 – 10 min se determină absorbanta soluției la 550 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 2,0 ml apă și 4,0 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric (R).

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon, obținută în aceleași condiții cu soluția-probă, din 2,0 ml hidrogenomaleat de metilergometrină (s.r.) 0,0050% m/V în apă și 4,0 ml 4-dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric (R).

Conservare. Ferit de lumină, la rece. *Venenum.*

SOLUTIO NATRII IODIDI [¹³¹I]**Soluție de iodură** [¹³¹I] **de sodiu**

Soluția de iodură [¹³¹I] de sodiu (37 — 3 700 MBq/ml sau 1—100 mi/Cml) conține radionuclidul iod-131 și tiosulfat de sodiu sau alți agenți reducători.

Iodul-131 este un izotop radioactiv al iodului și se obține prin iradierea cu neutroni a telurului.

Concentrația radioactivă, exprimată în iod-131, este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de concentrația radioactivă declarată pe etichetă la data la care s-a efectuat măsurarea.

Descriere. Soluție limpede, incoloră.

Identificare

— Iodul-131 emite:

radiații beta, cu energia principală de 0,610 MeV (89,7%);
radiații gama, cu energia principală de 0,364 MeV (81,8%).

— Timp de înjumătățire: $T_{1/2} = 8,08$ zile.

pH = 7,0 — 9,0 (IX.C.22).

Puritate radiochimică. Cel puțin 98,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice-Determinarea purității radiochimice“ (IX.G), folosind tehnica ascendentă.

Adsorbant: hîrtie cromatografică Whatman nr.1.

Developant: metanol (R)-apă (75:25).

Soluții de aplicat:

Soluția a: soluție de iodură [¹³¹I] de sodiu;

Soluția b (cu purtător): 0,1 g iodură de potasiu (R), 0,2 g iodat de potasiu (R) și 1,0 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat.

Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică într-un punct 10 μl soluție b și 10 μl soluție a.

Banda de hîrtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 12 cm de la linia de start (aproximativ 2 h), se scoate, se usucă la aer, se taie banda de hîrtie cromatografică centimetru cu centimetru și se măsoară radioactivitatea fiecărei porțiuni.

Valoarea R_f pentru [¹³¹I] = 0,70 — 0,90; valoarea R_f pentru iodat [¹³¹I] = 0,00.

Puritate radionuclidică. Cel puțin 99,9%.

Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice-Determinarea purității radionuclidice“ (IX.G).

Concentrație radioactivă. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice-Măsurarea radioactivității“ (IX.G).

Etichetare. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul preparatelor radiofarmaceutice-Etichetare“ (IX.G).

Conservare. În recipiente închise etanș, ecranate, la temperatura camerei (IX.G).

Perioada de valabilitate: o lună.

A acțiune farmacologică și întrebuițări. Folosită pentru investigarea funcției tiroidiene, în tratamentul tireotoxicozei și a cancerului tiroidian.

SOLUTIO PHENYLHYDRARGYRI BORATIS 0,2%**Soluție de borat de fenilmercur** 0,2%

Soluția de borat de fenilmercur este o soluție de borat de fenilmercur, dizolvat în apă încălzită la aproximativ 50 °C.

Soluția de borat de fenilmercur 0,2% trebuie să corespundă prevederilor de la „Solutioes“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% borat de fenilmercur față de valoarea declarată.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros.

Identificare

— La 5 ml soluție se adaugă 0,5 ml sulfură de sodiu-soluție (R); se formează un precipitat alb, care prin încălzire se înnegrește.

— 5 ml soluție se evaporă la sicitate pe baia de apă. Peste reziduu se aduc 2 ml alcool (R), 1 ml acid sulfuric (R) și se aprinde; vaporii formați ard cu flacără verde.

pH = 6,0 — 8,0 (IX.C.22).

Dozare. La 100 g soluție se adaugă 3 ml acid nitric (R), 2 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică persistentă.

1 ml tiocianat de amoniu 0,1 mol/l corespunde la 0,03159 g borat de fenilmercur.

Conservare. Ferit de lumină. *Separandum.*

SOLUTIONES EXTRACTIVAE AQUOSAE

Soluții extractive apoase

Soluțiile extractive apoase sînt preparate farmaceutice lichide obținute prin macerarea, infuzarea sau decoctia produselor vegetale cu apă. În funcție de modul de obținere pot fi: macerate, infuzii, decocturi.

Preparare. Masa produsului vegetal luat în lucru este, în general, de 6%; pentru rădăcina de odolean, rădăcina de ciuboțica cucului și floarea de mușețel de 3%; pentru frunza de digitală de 0,5% și pentru rădăcina de ipeca de 0,25%.

La prepararea soluțiilor extractive apoase, produsele vegetale folosite se aduc la gradul mărunțire prevăzut în tabelul I:

Tabelul I

<i>Produs vegetal</i>	<i>Sita</i>
Flori, frunze, ierburi, rădăcina de nalbă mare	sita I
Rădăcini, rizomi, scoarțe	sita II
Fructe, semințe	sita IV
Produse vegetale care conțin alcaloizi și glicozide	sita V

Procedeele de extracție folosite sînt în funcție de natura produsului vegetal și a componentelor care trebuie extrase.

Macerare. Se folosește la extragerea mucilagiilor din produsele vegetale.

Peste produsul vegetal mărunțit și spălat sub jet de apă se adaugă masa de apă prevăzută și se ține la temperatura camerei timp de 30 min, agitînd de 5—6 ori. Lichidul se decantează și se filtrează prin vată. Filtratul se completează la masa prevăzută prin spălarea rezidului cu apă, fără a presa. Dacă soluția extractivă rezultată depășește 100 g se adaugă un amestec de p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de propil (75 mg p-hidroxibenzoat de metil și 25 mg p-hidroxibenzoat de propil, pentru fiecare 100 g soluție extractivă rezultată).

Infuzare. Se folosește la extragerea componentelor active din produsele vegetale, care conțin țesuturi friabile (flori, frunze, ierburi).

Produsul vegetal respectiv se aduce la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă. În continuare, pentru fiecare gram de produs vegetal se folosesc pentru umectare 3 ml apă, cu excepția produselor vegetale care conțin uleiuri volatile, care se umectează cu 0,5 ml alcool diluat.

După 5 min se adaugă masa de apă prevăzută, încălzită la fierbere și se lasă în contact timp de 30 min. Se filtrează prin vată și soluția obținută se completează la masa prevăzută prin spălare cu apă sau prin stoarcerea rezidului. Dacă soluția extractivă rezultată depășește 100 g se adaugă un amestec de p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de propil (75 mg p-hidroxibenzoat de metil și 25 mg p-hidroxibenzoat de propil, pentru fiecare 100 g soluție extractivă rezultată).

Infuzia de flori de tei se prepară prin procedeul descris anterior, folosind pentru umectare apă.

Decocție. Se folosește la extragerea componentelor active din produsele vegetale, care conțin țesuturi lemnoase (rădăcini, rizomi, scoarțe, fructe coriacee).

Produsul vegetal respectiv se aduce la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă. În continuare, pentru fiecare gram de produs vegetal se folosesc pentru umectare 3 ml apă și se lasă în repaus timp de 5 min. Se adaugă masa de apă prevăzută, încălzită la fierbere și se ține în baia de apă timp de 30 min. Soluția fierbinte se filtrează prin vată și se completează la masa prevăzută prin spălare cu apă sau prin stoarcerea rezidului. Dacă soluția extractivă rezultată depășește 100 g se adaugă un amestec de p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de propil (75 mg p-hidroxibenzoat de metil și 25 mg p-hidroxibenzoat de propil, pentru fiecare 100 g soluție extractivă rezultată).

Pentru extracția produselor vegetale, care conțin alcaloizi se adaugă apă acidulată cu acid citric, cu acid clorhidric sau cu acid tartric, în părți egale (m/V) cu conținutul în alcaloizi din produsul vegetal luat în lucru, cu excepția scoarței de China la care se adaugă 1,5 ml acid clorhidric pentru 1 g alcaloizi.

Pentru extracția produselor vegetale care conțin saponine acide greu solubile în apă se adaugă 1 g hidrogenocarbonat de sodiu pentru 10 g produs vegetal.

Descriere. Soluțiile extractive sînt lichide limpezi sau slab opalescente, cu culoarea, mirosul și gustul caracteristice componentelor extrase din produsul vegetal.

Masa totală pe recipient. Se determină prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

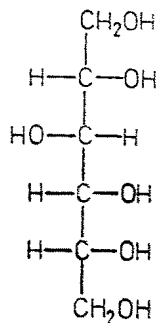
Tabelul II

<i>Masa declarată pe recipient</i>	<i>Abateri admise</i>
pînă la 50 g	±3%
50 g pînă la 500 g	±2%
500 g și mai mult de 500 g	±1%

Conservare. Se prepară în cantități mici și se păstrează la temperaturi cuprinse între 0 °C și 8 °C.

SORBITOLUM

Sorbitol

 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ M_r 182,2

Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% sorbitol ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$) raportat la substanța anhidră.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust slab dulce (IX.B); ușor higroscopică.

Solubilitate. Solubil în 0,5 ml apă, în 25 ml alcool, ușor solubil în acid acetic, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g sorbitol se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate.

Identificare

— La 3 ml soluție A se adaugă 3 ml pirocatechol (R) 100 g/l, se agită, se adaugă 6 ml acid sulfuric (R), se agită din nou și se încălzește pe baia de apă timp de 30 min; apare o colorație roz intens.

— 0,5 g sorbitol se încălzește pe baia de apă cu 5 ml anhidridă acetică (R) și 5 ml piridină (R) până la dizolvare. Amestecul se aduce peste 100 ml apă, se răcește pe gheață timp de 2 h și se filtrează; precipitatul uscat la 60°C, în vid, se topește la 100 – 102 °C.

Punct de topire: 95 – 98 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$ până la $+7^\circ$.

La 10 g sorbitol se adaugă 12,8 g tetraborat de sodiu (R) și 70 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, într-un balon cotate de 100 ml; se lasă în repaus timp de 1 h, agitând din când în când și se completează cu apă la 100 ml (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția 10% m/V trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I). La adăugarea de cel mult 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roșu.

La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml roșu de metil-soluție (I). La adăugarea de cel mult 0,3 ml acid clorhidric 0,01 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Arsen. Cel mult 0,0001%.

5,0 g sorbitol se prelucerează conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice-Procedeul II“ (IX.C.13).

Bariu. 1,0 g sorbitol se dizolvă în 5 ml apă și se adaugă 5 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Cloruri. Cel mult 0,005%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,0005%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,05 mg ion sulfat).

Zaharuri reducătoare. 5 g sorbitol se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, în 25 ml apă. Soluția se răcește, se adaugă 20 ml citrat de sodiu și sulfat de cupru (II)-soluție, se încălzește astfel încât soluția să fiarbă în 4 min și se continuă fierberea încă 3 min. Se răcește rapid și se adaugă 100 ml acid acetic 30 g/l (R) și 20 ml iod 0,05 mol/l. Se adaugă, sub agitare, 25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și după dizolvarea precipitatului se titrează excesul de iod 0,05 mol/l cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație albastră. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până când culoarea albastră devine verde. Trebuie să se folosească cel puțin 12,8 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l.

Apă. Cel mult 1,5%.

1,0 g sorbitol se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g sorbitol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 10 ml pe kilogramă masă corporală dintr-o soluție care conține sorbitol 50 mg/ml în apă pentru preparate injectabile.

Observație. Impuritățile pirogene se determină numai în cazul sorbitolului destinat administrării pe cale parenterală.

Dozare. 0,5 g sorbitol se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. La 10,0 ml din această

soluție se adaugă 20 ml metaperiodat de sodiu 0,1 mol/l, 2 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 15 min. Se răcește, se adaugă 3 g hidrogenocarbonat de sodiu (R), 50 ml arsenit de sodiu 0,05 mol/l și 1 g iodură de potasiu (R). Se lasă în repaus timp de 15 min, se adaugă 2 ml amidon soluție (I) și se titrează cu iod 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

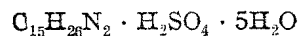
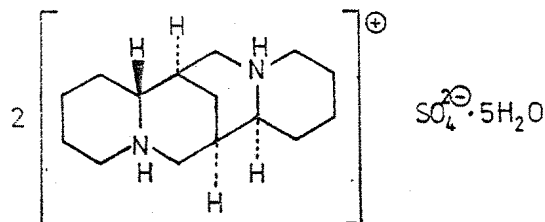
Diferența dintre numărul de mililitri de iod 0,05 mol/l folosiți la cele două titrări reprezintă volumul de iod 0,05 mol/l consumat de sorbitol. 1 ml iod 0,05 mol/l corespunde la 0,001822 g $C_6H_{14}O_6$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuițări. Laxativ, folosit în alimentația artificială cu hidrați de carbon.

SPARTEINI SULFAS

Sulfat de sparteină



M_r 422,5

Sulfatul de sparteină este sulfat de dodecahidro-7,14-metano-2H,6H-diprido(1,2-a:1',2'-e)1,5-diazocină cu cinci molecule de apă. Conține cel puțin 98,5% $C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în 2 ml apă, 4 ml alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,5 g sulfat de sparteină se dizolvă în 40 ml apă și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o turbureală lăptoasă și în timp se separă picături uleioase. Se agită cu 2 ml eter (R); stratul eteric separat se aduce peste o fișie de hîrtie de filtru. După evaporarea eterului, fișia de hîrtie de filtru se ține cîtelea secunde în vapori de brom (R), apoi cîteva secunde în vapori de amoniac concentrat (R), se încălzește ușor la un bec de gaz; după cîteva minute hîrtia de filtru se colorează în roz.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml hexacianoferrat (II) de potasiu 50 g/l (R); în timp se separă cristale mici galbene.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -21,5^\circ$ pînă la $-22,5^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2)

Aciditate-alkalinitate. La 2,0 ml soluție A se adaugă 0,10 ml albastru de bromfenol-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în galben sau în albastru. Se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; apare o colorație albastru-violetă.

Amoniu. La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se perceapă miros de amoniac.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Anilină. La 1 ml soluție A se adaugă 0,05 ml cloroform (R) și 0,25 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R) și se încălzește cu precauție; nu trebuie să se perceapă un miros neplăcut, de fenilcarbilamină.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 50 mg sulfat de sparteină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare: 17,0 — 22,0%.

0,5 g sulfat de sparteină se usucă la 80 °C, în vid, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g sulfat de sparteină se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g sulfat de sparteină se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită. Se adaugă 0,15 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,03325 g $C_{12}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Ocitocic; antiaritmie.

STEARINUM

Stearină

Sinonime: *Acidum stearicum, Acidum stearinicum*

Stearina este un amestec de acizi grași superiori, constituit în principal din acid stearic ($C_{18}H_{36}O_2$ M_r 284,5) și acid palmitic ($C_{16}H_{32}O_2$ M_r 256,4).

Descriere. Masă dură sau pulbere cristalină onctuoasă, albă sau slab gălbuie, cu miros slab caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în cloroform și eter, solubilă în alcool, greu solubilă în glicerol, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Indice de aciditate: 200 – 210 (IX.C.5.1).

Indice de iod. Cel mult 4 (IX.C.5.4).

Indice de saponificare: 200 – 210 (IX.C.5.7).

Punct de topire: 56 – 70 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,20 g stearină se dizolvă, prin încălzire la fierbere, în 10 ml amestec format din 2 ml carbonat de sodiu 100 g/l (R) și 8 ml apă. Soluția trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă (E.tr.). O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,50 ml cobalt-E.c., 0,50 ml cupru-E.c., 0,50 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Acizi minerali. 5,0 g stearină topită se agită timp de 2 min cu 5 ml apă, încălzită la aproximativ 70 °C, se răcește și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini; soluția filtrată trebuie să fie neutră la hîrtia de turnesol roșie (I).

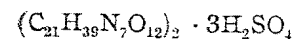
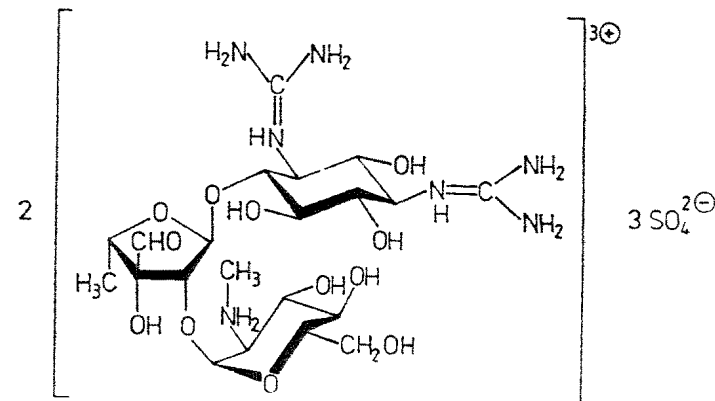
Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g stearină se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise.

STREPTOMYCINI SULFAS

Sulfat de streptomicină



M_r 1 457,4

Sulfatul de streptomicină este sulfat de bis[O-2-deoxi-2-(metilamino)- α -L-glucopiranozil-(1 → 2)-O-5-deoxi-3-C-formil- α -L-lixofuranozil-(1 → 4)-N,N'-diamidino-D-streptamină] obținut din anumite tulpini de *Streptomyces griseus* sau preparat prin alte metode. Conține cel puțin 90,0% și cel mult 100,5% $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$ și cel puțin 18,0% și cel mult 21,5% sulfat raportat la substanța uscată.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 720 U.I. streptomicină $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})/mg$ raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă sau aproape albă, fără miros sau cu miros slab caracteristic și gust slab amar (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool, cloroform, eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g sulfat de streptomicină se dizolvă în 10 ml apă și se completează cu același solvent la 20 ml.

Identificare

– 0,2 ml soluție A se încălzesc la fierbere cu 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R). Soluția se colorează în galben sau în galben-brun și se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I). După răcire se acidulează cu acid sulfuric 100 g/l (R) și se adaugă 0,1 ml sulfat de amoniu-fer (III) 10 g/l (R); apare o colorație violetă (deosebire de dihidro-streptomicină).

– 0,1 ml soluție A se diluează cu 4 ml apă, se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 1 ml 1-naftol (R) 0,5 g/l în alcool diluat (R).

Se răcește la aproximativ 15 °C și se adaugă 0,05 ml hipobromit de sodiu-soluție (R); apare o colorație roșu-violetă.

— 0,2 ml soluție A se diluează cu 3 ml apă, se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ până la -84° (2% m/V în apă; raportat la substanța uscată). Determinarea se efectuează în cel mult 10 min de la prepararea soluției (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră timp de 4 h. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația uneia din cele două soluții-etalon, (soluție-etalon galbenă sau soluție-etalon galben-brună, în funcție de nuanța soluției de analizat) (IX.C.2).

— soluție-etalon galbenă: 0,15 ml cobalt-E.c., 0,60 ml fer-E.c. și apă la 10 ml.

— soluție-etalon galben-brună: 0,10 ml cupru-E.c., 0,25 ml cobalt-E.c. 0,60 ml fer-E.c. și apă la 10 ml.

pH = 4,5 — 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Streptomicină B. Cel mult 3,0%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Pregătirea plăcii. Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 18 cm, se scoate, se usucă la aer și se ține în etuvă la 105 °C timp de 1 h.

Developant: toluen (R)-acid acetic (R)-metanol (R) (40 : 20 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: 0,4 g sulfat de streptomicină se dizolvă în 10 ml soluție proaspăt preparată din 97 ml metanol (R) și 3 ml acid sulfuric (R), într-un balon cu dop rodat. Se încălzește pe baia de apă, la reflux, timp de 1 h și 30 min, se răcește, se spală refrigerentul cu metanol (R), se aduce cantitativ și se completează cu metanol (R) la 20 ml, într-un cilindru gradat cu dop rodat (soluție 2,0% m/V).

Soluția b: 72 mg D-manoză (s.r.) se dizolvă în 10 ml soluție proaspăt preparată din 97 ml metanol (R) și 3 ml acid sulfuric (R), într-un balon cu dop rodat, se încălzește pe baia de apă, la reflux, timp de 1 h și 30 min. Se răcește, se spală refrigerentul cu metanol (R), se aduce cantitativ și se completează cu metanol (R) la 50 ml, într-un balon cotat. 1,0 ml soluție se diluează cu metanol (R) la 10 ml, într-un balon cotat. Această soluție conține echivalentul a 0,06% m/V streptomicină B (1 mg D-manoză este echivalent la 4,13 mg streptomicină B, raportat la masele moleculare relative).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

b: 5 μl soluție a (100 μg sulfat de streptomicină);

a: 5 μl soluție b (0,72 μg D-manoză-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu o soluție proaspăt preparată din volume egale de naftalen-1,3-diol (R) 2 g/l în alcool (R) și acid sulfuric 200 g/l (R). Placa cromatografică se ține în etuvă la 110 °C timp de 5 min și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare sulfatului de streptomicină, mai apare o altă pată, cu același Rf cu Rf-ul petei din dreptul punctului b, mărimea și intensitatea colorației acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 7,0%.

0,5 g sulfat de streptomicină se usucă la 60 °C, pe pentoxid de fosfor (R), în vid, timp de 4 h (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 1,0%.

1 g sulfat de streptomicină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Impurități hipotensive (IX.F.9). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține sulfat de streptomicină 3 000 U.I./ml.

Impurități pirogene (IX.F.10). Se administrează intravenos 1 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține sulfat de streptomicină 40 000 U.I./ml în apă pentru preparate injectabile.

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml dintr-o soluție care conține sulfat de streptomicină 2 000 U.I./ml.

Sterilitate. Sulfatul de streptomicină trebuie să fie steril. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2).

Dozare. Sulfat de streptomicină. 0,1 g sulfat de streptomicină se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. La 5 ml soluție se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu (R) 0,2 mol/l, se încălzește în baia de apă exact 10 min. Se răcește pe gheață exact 5 min. Se adaugă 3 ml sulfat de amoniu-fer (III) (R) 15 g/l în acid sulfuric 0,25 mol/l, se completează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat și se omogenizează prin agitare (soluția-probă). Exact după 20 min de la adăugarea sulfatului de amoniu-fer (III) se determină absorbanta soluției la 525 nm, în cuve de 2 cm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută din aceiași reactivi și în aceleași condiții cu soluția-probă.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 525 nm = 11,8.

Sulfat. 0,25 g sulfat de streptomicină se dizolvă în 100 ml apă, într-un flacon de 500 ml, se ajustează pH-ul la 11,0 cu amoniac concentrat (R), se adaugă 10 ml clorură de bariu 0,1 mol/l, 0,5 mg metalftaleină (I) și se titrează excesul de clorură de bariu 0,1 mol/l cu edetat disodic 0,1 mol/l. Cînd soluția colorată în albastru-violet începe să se decoloreze se adaugă 50 ml alcool (R) și se continuă titrarea pînă cînd soluția se decolorează. 1 ml clorură de bariu 0,1 mol/l corespunde la 0,009606 g sulfat.

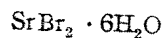
Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină, la cel mult 25 °C.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antibiotic.

STRONTII BROMIDUM

Bromură de stronțiu



M_r 355,5

Bromura de stronțiu conține cel puțin 98,8% și cel mult 101,0% $\text{SrBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Descriere. Cristale incolore, fără miros, cu gust sărat (IX.B); higroscopice.

Prin încălzire se dizolvă în apa de cristalizare.

Solubilitate. Solubilă în 0,4 ml apă, în 1,6 ml alcool, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g bromură de stronțiu se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 2 ml sulfat de calciu-soluție saturată (R); se formează în timp un precipitat alb.

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 2 ml cloroform (R), 0,15 ml peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R) și se agită; stratul cloroformic se colorează în galben-brun.

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb-gălbui, greu solubil în amoniac concentrat (R).

— Bromura de stronțiu colorează flacăra în roșiu-carmin.

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aluminiu. La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml clorură de amoniu 100 g/l (R) și 2 ml amoniac concentrat (R); soluția trebuie să rămână limpede.

Arsen. 1,0 g bromură de stronțiu nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu. 2,0 g bromură de stronțiu se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 2 ml acid acetic (R) și 10 ml cromat de potasiu 50 g/l (R); nu trebuie să apară o turbureală.

Bromați. La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric (R), 2 ml cloroform (R) și se agită; după separare, stratul cloroformic nu trebuie să se coloreze în galben.

Fer. Cel mult 0,003%.

10 ml soluție A se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Dozare. 0,25 g bromură de stronțiu se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă cromat de potasiu-soluție (I) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l până la colorație galben-roșiatică.

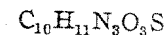
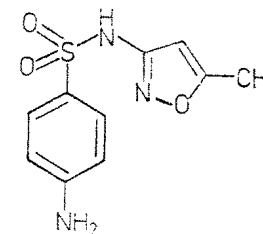
1 ml nitrat de argint 0,1 mol/l corespunde la 0,01778 g $\text{SrBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Sedativ.

SULFAMETHOXAZOLUM

Sulfametoxazol



M_r 253,3

Sulfametoxazolul este 3-sulfanilamido-5-metil-izoxazol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbui, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

La lumină se colorează.

Solubilitate. Ușor solubil în acetonă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în apă, cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi minerali diluați și în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 1,0 g sulfametoxazol se agită, timp de 5 min, cu 50 ml apă și se filtrează; soluția filtrată se completează la 50 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu sulfametoxazol (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în hidroxid de sodiu 0,1 mol/l prezintă un maxim la 257 nm (IX.C.24.1).

— 50 mg sulfametoxazol se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*), se răcește la aproximativ 10 °C, se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (*R*) și 5 ml 2 naftol-soluție (*R*); apare o colorație roșu-portocaliu intens și se formează un precipitat de aceeași culoare.

— 0,1 g sulfametoxazol se dizolvă în 0,5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se adaugă 5 ml apă și 0,1 g fenol (*R*); se încălzește la fierbere, se răcește și se adaugă 1 ml hipoclorit de calciu 100 g/l (*R*); apare o colorație galbenaurie persistentă.

— 0,1 g sulfametoxazol se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (*R*) și se încălzește pînă la topire; se degajează vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (*I*) și înnegresc hîrtia de acetat de plumb (*R*).

Punct de topire: 169 — 172 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,50 g sulfametoxazol se dizolvă într-un amestec format din 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*) și 5 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,40 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 4,0 — 6,0 (suspensie 10% m/V)(IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (*R*).

Developant: alcool (*R*)-n-heptan (*R*)-cloroform (*R*)-acid acetic (*R*) (25 : 25 : 25 : 7).

Soluții de aplicat:

Soluția a : sulfametoxazol 2,0% m/V într-un amestec format din amoniac concentrat (*R*) și metanol (*R*) (1 : 99);

Soluția b : sulfametoxazol 0,0040% m/V într-un amestec format din amoniac concentrat (*R*) și metanol (*R*) (1 : 99).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (100 μg sulfametoxazol);

b: 5 μl soluție b (0,2 μg sulfametoxazol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă în alcool (*R*) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare sulfametoxazolului, cu R_f de aproximativ 0,70, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g sulfametoxazol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g sulfametoxazol se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g sulfametoxazol se dizolvă, prin încălzire, în 20 ml acid clorhidric 1 mol/l. După răcire se diluează cu 20 ml apă, se adaugă 1 g bromură de potasiu (*R*), 0,1 ml galben de metanil-soluție (*I*) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab gălbuie.

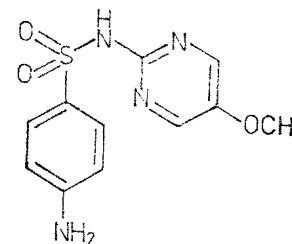
1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02533 g C₁₀H₁₁N₂O₃S.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sulfamidă antibacteriană.

SULFAMETOXYDIAZINUM

Sulfametoxydiazină

C₁₁H₁₂N₄O₃SM_r 280,3

Sulfametoxydiazina este 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% C₁₁H₁₂N₄O₃S raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau foarte slab gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Greu solubilă în alcool și acid clorhidric diluat, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de amoniac, hidroxizi și carbonați alcalini.

Soluția A. La 1,0 g sulfametoxidiazină se adaugă 50 ml apă și se încălzește la aproximativ 70 °C, timp de 5 min, agitând din când în când; după răcire se filtrează și se completează la 50 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu sulfametoxidiazină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 50 mg sulfametoxidiazină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se răcește la aproximativ 10 °C, se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R) și 5 ml 2-naftol-soluție (R); apare o colorație și se formează un precipitat roșu-portocaliu intens.

— 50 mg sulfametoxidiazină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R), se încălzește pe baia de apă, timp de 3 min; apare o fluorescență violet-intens.

Punct de topire: 209 — 213 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,50 g sulfametoxidiazină se dizolvă într-un amestec format din 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 5 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,15 ml cupru-E.c., 0,30 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Aciditate. La 25 ml soluție A se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă 0,2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Amoniu. La 0,25 g sulfametoxidiazină se adaugă 5 ml apă, se încălzește la fierbere și după răcire se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Cloruri. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13)

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfați. Cel mult 0,05%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel H (R).

Developant: 1-butanol (R)-amoniac concentrat (R) 17 g/l (15:3).

Soluții de aplicat:

Soluția a: sulfametoxidiazină 1,0% m/V într-un amestec format din amoniac concentrat (R) și alcool (R) (1:99);

Soluția b: sulfametoxidiazină 0,0050% m/V într-un amestec format din amoniac concentrat (R) și alcool (R) (1:99).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg sulfametoxidiazină);

b: 10 μl soluție b (0,5 μg sulfametoxidiazină).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, se pulverizează uniform cu 4-dimetilaminobenzaldehidă în alcool (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare sulfametoxidiazinei, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea colorației acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorației petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g sulfametoxidiazină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g sulfametoxidiazină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,30 g sulfametoxidiazină se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, în 20 ml acid clorhidric 1 mol/l. După răcire se diluează cu 20 ml apă, se adaugă 1 g bromură de potasiu (R), 0,1 ml galben de metanil-soluție (I) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab gălbuie.

1 ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02803 g C₁₁H₁₂N₄O₃S

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Sulfamidă antibacteriană.

SULFUR PRAECIPITATUM

Sulf precipitat

S A_r 32,06
Sulful precipitat conține cel puțin 98,0% și cel mult 100,5% S raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere foarte fină amorfă, alb-gălbuie, aproape fără miros și fără gust (IX.B)

Solubilitate. Solubil în disulfură de carbon, solubil prin încălzire la aproximativ 50 °C în 100 ml uleiuri grase, practic insolubil în alcool și apă (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g sulf se agită timp de 3 min cu 40 ml apă, încălzită la aproximativ 50 °C, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 40 ml, prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare. Sulful se aprinde și arde cu flacără albastră, degajând dioxid de sulf, cu miros caracteristic.

Aciditate. 5,0 g sulf se agită timp de 5 min cu 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I) și 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roșu.

Arsen, seleniu. 2,0 g sulf se amestecă cu 10 ml amoniac concentrat (R), 10 ml peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă. După răcire, la reziduu se adaugă 10 ml acid clorhidric (R) și se filtrează. La 5 ml filtrat se adaugă 5 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) și se ține în baia de apă timp de 15 min; nu trebuie să apară o colorație brună sau roșie.

Cloruri. Cel mult 0,008%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,04%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Sulfuri. 1,0 g sulf se agită timp de 1 min cu 10 ml apă, încălzită la aproximativ 50 °C și se filtrează; la filtrat se adaugă 0,25 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație brună.

Sulf sublimat. Sulful examinat la microscop (100 ×), într-o picătură de glicerol (R), trebuie să se prezinte sub formă de particule fine, amorfe, neaglomerate, lipsite de cristale mai mari sau de fragmente de cristale.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g sulf se ține în exsicator, pe acid sulfuric (R) pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,5%.

1 g sulf se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. La 0,2 g sulf se adaugă 40 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și 10 ml apă. Se încălzește pe baia de apă pînă la dizolvare și pînă la îndepărtarea alcoolului. Se adaugă 40 ml apă, se acoperă balonul cu o pîlnie și se încălzește la fierbere timp de 10 min. În soluția fierbinte se adaugă 4 ml peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R) neutralizat la metiloranj-soluție (I) și se agită pînă la decolorare. După răcire se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la colorație portocalie.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool corespunde la 0,008017 g S

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmaco logică și întrebunări. Keratolitic; antiparazitar.

SUPPOSITORIA

Supozitoare

Supozitoarele sînt preparate farmaceutice solide, care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active; sînt destinate administrării pe cale rectală, vaginală sau uretrală.

Preparare. Supozitoarele se pot obține prin modelare, prin turnare sau prin presare.

Substanțele farmaceutice se dizolvă, se emulsionează sau, după o prealabilă pulverizare, se suspendă în baza de supozitor respectivă.

În funcție de caracteristicile substanțelor active și de efectul terapeutic urmărit se folosesc baze de supozitor liposolubile (de ex. unt de cacao, grăsimi semisintetice neutre) sau baze de supozitor hidrosolubile (de ex. masa gelatinoasă, amestec de polietilenglicoli).

La preparare se pot folosi și *substanțe auxiliare* (de ex. diluanți, adsorbanti, agenți tensioactivi, conservanți antimicrobieni potriviți).

Dozele terapeutice maxime pentru substanțele toxice și pentru cele puternic active sînt aceleași cu cele folosite în cazul preparatelor farmaceutice administrate intern.

Descriere. *Supozitoarele rectale (supozitoare)* au forma cilindro-conică sau de torpilă, diametrul bazei de 8 – 10 mm, lungimea de 20 – 30 mm și masa de 2 – 3 g pentru adulți și de 1 – 2 g pentru copii.

Supozitoarele vaginale (ovule) au forma sferică sau ovoidală, masa de 2 – 4 g (ovulele preparate cu unt de cacao sau cu grăsimi semisintetice neutre) și masa de 5 – 12 g (ovulele preparate cu masă gelatinoasă).

Supozitoarele uretrale (bujuri) au formă de cilindri ascuțiți la un capăt, lungimea de 5 – 10 cm, diametrul de 2 – 7 mm și masa de 2 – 3 g.

Aspect. Supozitoarele trebuie să aibă un aspect omogen și să-și păstreze forma și consistența la temperatura camerei.

În secțiune longitudinală, examinate cu lupa (4,5×), nu trebuie să prezinte aglomerări de particule, cristale sau bule de aer.

Comportamentul la topire sau dizolvare. Într-un flacon conic de 100 ml, care conține 50 ml apă menținută la temperatura de 37 ± 2 °C se introduce un supozitor. Flaconul se agită prin ușoară rotire o dată la 5 min.

Supozitoarele preparate cu baze liposolubile trebuie să se topească în cel mult 30 min, iar cele preparate cu baze hidrosolubile trebuie să se dizolve în cel mult 1 h. Pot rămâne în flacon particule de substanțe active și substanțe auxiliare nedizolvate.

Uniformitatea masei. Se cântăresc 20 de supozitoare și se calculează masa medie. Aceleași supozitoare se cântăresc individual. Față de masa medie calculată, masa individuală poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

Masa medie a supozitorului	Abatere admisă
pină la 2 g	± 10%
2 g pină la 5 g	± 7,5%
5 g și mai mult de 5 g	± 5%

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă pe supozitor poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă pe supozitor	Abatere admisă
pină la 10 mg	± 10%
10 mg pină la 100 mg	± 7,5%
100 mg și mai mult de 100 mg	± 5%

Conservare. În recipiente bine închise, la cel mult 25 °C.

Observații. La prepararea supozitoarelor vaginale, masa gelatinoasă folosită ca bază de supozitor se prepară conform formulei:

Gelatina 2 g
Glycerolum 10 g
Aqua destillata 4 g

Dacă se prevede în monografia respectivă se determină „Uniformitatea conținutului în substanță activă pe supozitor“.

SUPPOSITORIA GLYCEROLI

Supozitoare cu glicerol

Preparare

Glycerolum 88 g
Natrii carbonas anhydricus (R) 2 g
Stearinum 10 g

Carbonatul de sodiu anhidru se dizolvă în glicerol, prin încălzire pe sită, într-o capsulă de porțelan. Se adaugă stearina, în mici porțiuni, și se continuă încălzirea agitând ușor capsula, până nu se mai degajează dioxid de carbon și se clarifică amestecul. Amestecul se prelucrează prin turnare.

Supozitoarele cu glicerol trebuie să corespundă prevederilor de la „Suppositoria“ și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% glicerol ($C_3H_8O_3$) față de valoarea declarată.

Descriere. Supozitoare incolore sau slab gălbui, cu o ușoară opalescență translucidă și cu miros caracteristic de săpun; higroscopice.

Soluția A. 1,0 g masă de supozitoare se dizolvă în 10 ml, apă încălzită la aproximativ 70 °C; se obține o soluție limpede care la aproximativ 20 °C se transformă într-o masă solidă gelatinoasă, transparentă.

Identificare

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,5 ml acid nitric (R); se formează un precipitat alb, abundent.

— Peste precipitatul obținut anterior, încălzit la aproximativ 70 °C, se adaugă 0,5 ml dicromat de potasiu 50 g/l (R); la zona de contact a celor două lichide apare o colorație albastră.

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml nitrat de diamminargint (R) și se încălzește pe baia de apă la aproximativ 50 °C timp de 2 min; nu trebuie să apară o colorație negru-brună sau un precipitat negru-brun.

— 0,5 g masă de supozitoare se calcinează; se percepe un miros caracteristic de acroleină. Reziduul obținut colorează flacăra în galben.

Aciditate-alkalinitate. 1,0 g masă de supozitoare se dizolvă, prin încălzire, pe baia de apă, în 10 ml alcool (R) în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (I). După răcire se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția se colorează în roșu. La adăugarea de 0,2 ml acid clorhidric 0,1 mol/l soluția trebuie să se decoloreze.

Dozare. 1,5 g masa de supozitoare se dizolvă în 20 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), se agită și se filtrează într-un balon cotat de 100 ml, spălând precipitatul cu apă. Soluția filtrată și apele de spălare se aduc în balonul cotat și se completează cu apă la 100 ml.

20 ml din soluție se neutralizează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la purpuriu de bromcrezol-soluție (I), se adaugă 1,4 g metaperiodat de so-

diu (R) și se agită pînă la dizolvare. Se lasă în repaus timp de 15 min, se adaugă 3 ml propilenglicol (R) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastru-vioacee.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,00921 g $C_3H_5O_3$.

Conservare. Ferit de umiditate.

Observație. Supozitoare rectale.

SUPPOSITORIA METRONIDAZOLI

Supozitoare cu metronidazol

Supozitoarele cu metronidazol conțin 500 mg sau 1 g metronidazol pe supozitor. Metronidazolul este dispersat într-o bază potrivită de supozitor.

Supozitoarele cu metronidazol trebuie să corespundă prevederilor de la „Suppositoria” și următoarelor prevederi:

Conțin cel puțin 95,0% și cel mult 105,0% metronidazol ($C_6H_9N_3O_3$) față de valoarea declarată.

Descriere. Supozitoare cilindro-conice, omogene, culoare alb-gălbui, miros caracteristic.

Identificare

— La 0,5 g masă de supozitoare se adaugă 5 ml acid sulfuric (R) și se ține pe baia de apă timp de 5 min. Amestecul se răcește și se filtrează (soluția A).

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml acid silicowolframic (R); apare un precipitat alb.

— La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină; (R) apare un precipitat galben.

Dozare. La 0,5 g masă de supozitoare obținută din amestecul omogen a cinci supozitoare se adaugă 30 ml cloroform (R) și se încălzește pe baia de apă timp de 5 min. Se răcește, se adaugă roșu de metil în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație violacee.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,017120 g $C_6H_9N_3O_3$.

Conservare. Ferit de lumină.

Observație. Supozitoare rectale.

SUSPENSIONES

Suspensii

Suspensiile sînt preparate farmaceutice lichide, constituite din una sau mai multe substanțe active insolubile, suspendate într-un mediu de dispersie lichid și destinate administrării interne sau externe.

Preparare. Substanțele solide, aduse la un grad de finețe corespunzător scopului și modului de administrare, se dispersează în mediu de dispersie lichid printr-o metodă adecvată și se completează la masa prevăzută (m/m).

La preparare se pot folosi și *substanțe auxiliare* (de ex. umectanți, agenți pentru creșterea viscozității, agenți de floclurare, coloranți, conservanți antimicrobieni potriviți). Suspensiile destinate administrării interne pot conține agenți pentru corectarea gustului și a mirosului.

Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea (IX.F.1) și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Descriere. Suspensiile sînt preparate fluide, opace, omogene după agitare. Culoarea, mirosul și gustul sînt caracteristice componentelor.

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat, care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, întinsă într-un strat subțire pe lama de microscop. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 50 μ m; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 180 μ m.

Stabilitate. Suspensiile pot sedimenta în timp; după o agitare timp de 1 — 2 min trebuie să se disperseze și să-și mențină omogenitatea pe durata administrării.

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pînă la 25 g	±5%
25 g pînă la 50 g	±3%

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă, Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină la 0,1%	
0,1% pină la 0,5%	±7,5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±5%
	±3%

Conservare. În recipiente bine închise.

Observații. *Suspensiile oftalmice* trebuie să corespundă prevederilor de la *Oculoguttae*.

Suspensiile injectabile trebuie să corespundă prevederilor de la *Iniectionabilia*.

Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor trebuie să corespundă prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Pe etichetele recipientelor care conțin suspensii trebuie să se menționeze „A se agita înainte de administrare”.

În cazul substanțelor puternic active sau toxice, masa prelucrată sub formă de suspensie nu trebuie să depășească doza maximă pentru 24 h.

TALCUM

Talc

Talcul este hidrosilicat de magneziu natural, purificat și pulverizat

Descriere. Pulbere foarte fină albă, onctuoasă la pipăit, aderentă, fără miros, fără gust, lipsită de granulații nisipoase (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în apă (IX.C.1).

Practic insolubil în acizi, parțial solubil în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. La 2,0 g talc se adaugă 40 ml acid clorhidric 100 g/l (R), se încălzește pe baia de apă timp de 15 min, se răcește și se filtrează; soluția filtrată se completează la 40 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 1 g talc se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și 5 ml apă, într-un flacon de 50 ml prevăzut cu o pilnie; se încălzește la fierbere timp de 5 min, se completează cu apă la 20 ml și se filtrează. La 10 ml

filtrat se adaugă 1 g clorură de amoniu (R), se acidulează cu acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere; se formează un precipitat incolor, gelatinos.

— Precipitatul format se filtrează. Filtratul se alcalinizează cu amoniac concentrat (R) și se adaugă 1 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R); se formează un precipitat alb.

Aciditate-alkalinitate. 10,0 g talc se agită cu 50 ml apă și se fierbe timp de 30 min. După răcire se completează cu apă la volumul inițial și se filtrează; filtratul trebuie să fie neutru la hîrtie indicator universal (I)

Arsen. 5 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Carbonați. 0,5 g talc se încălzesc la fierbere cu 1 ml apă și după răcire se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R); nu trebuie să se producă efervescență.

Fer. Cel mult 0,1%.

3 ml soluție A se diluează cu apă la 25 ml; 5 ml din această soluție, completată cu apă la 10 ml, se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Sulfuri. 1,0 g talc se încălzesc la fierbere timp de 5 min cu 20 ml apă și 10 ml acid clorhidric 100 g/l (R); se degajează vapori care nu trebuie să coloreze hîrtia de acetat de plumb (R).

Substanțe solubile în apă. Cel mult 0,1%.

25 ml din filtratul de la „Aciditate-alkalinitate” se evaporă la siccitate pe baia de apă într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită și reziduul obținut se usucă al 105 °C pînă la masă constantă.

Substanțe solubile în acid clorhidric. Cel mult 2,0%.

La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml acid clorhidric (R), se evaporă la siccitate într-un creuzet în prealabil cîntărit și se calcinează pînă la masă constantă.

Pierdere prin calcinare. Cel mult 4,0%.

0,5 g talc se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17). Substanța se poate colora cel mult în slab cenușiu.

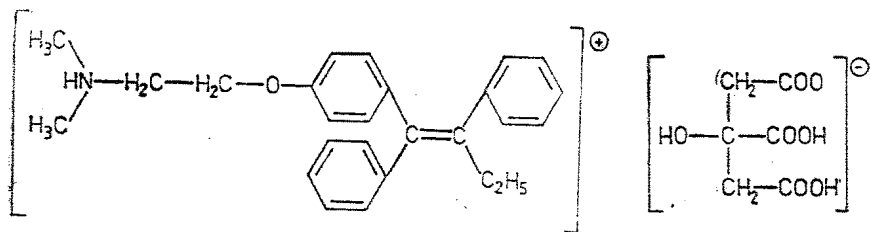
Granulație. 100 g talc, în prealabil uscat la 105 — 110 °C, se cerne prin sita VIII; reziduul trebuie să fie de cel mult 1,0%.

Contaminare microbiană. Talcul nu trebuie să conțină mai mult de 500 microorganisme aerobe pe gram (IX.F.3).

Observație. Talcul folosit pentru pudrarea mînușilor chirurgicale sau aplicat pe pielea sugarilor trebuie să fie steril.

TAMOXIFENI CITRAS

Citrat de tamoxifen



$$C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$$

$$M_r 563,6$$

Citratul de tamoxifen este dihidrogenocitrat de (Z)-2-[p-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetiletilamină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$, raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros (IX.B).

Solubilitate. Solubil în acid acetic și dimetilformamidă, foarte puțin solubil în acetonă și alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu citrat de tamoxifen (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,003% m/V în metanol (R) prezintă trei maxime: la 210 nm, la 236 nm și la 275 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg citrat de tamoxifen se adaugă 4 ml piridină (R), 2 ml anhidridă acetică (R) și se agită; apare imediat o colorație galbenă, care prin încălzire pe baia de apă timp de 2 min devine roz, apoi roșie.

Punct de topire: 142 — 148 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Arsen. Cel mult 0,002%.

1 g citrat de tamoxifen se prelucrează conform prevederilor de la „Controlul limitei de arsen — Procedul II” (IX.C.13).

Fer. Cel mult 0,005%.

50 mg citrat de tamoxifen se calcinează cu acid sulfuric (R); reziduu obținut, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitei de fer în substanțe organice” (IX.C.13) se compară cu 2,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,025 mg ion fer).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Devolpant: cloroform (R) — amoniac concentrat (R) (100 : 15).

Soluții de aplicat:

Soluția a: citrat de tamoxifen 1,0% m/V în metanol (R);

Soluția b: citrat de tamoxifen (s.r.) 0,010% m/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (200 μg citrat de tamoxifen);

b: 20 μl soluție b (2 μg citrat de tamoxifen-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lîngă pata principală, corespunzătoare citratului de tamoxifen, mai poate să apară o singură pată, a cărei mărime și intensitate nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g citrat de tamoxifen se usucă la 80 °C, în vid, pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g citrat de tamoxifen se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g citrat de tamoxifen se dizolvă în 30 ml acid acetic (R), în prealabil neutralizat la cristal violet în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație verde.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,05636 g $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuițări. Citostatic.

TELA HYDROPHILA

Tifon hidrofil

Țesătură neapretată, degresată și albită, din fire de bumbac cardate în amestec cu celofibră. Conține cel puțin 28,0% și cel mult 38,0% celofibră.

Descriere. Țesătură uniformă, moale, nelucioasă, de culoare albă, fără pete și defecte de țesătură, fără miros, cu o anumită rezistență la rupere,

cu margini întărite printr-un număr mai mare de fire în urzeală sau cu margini false când bătătura prezintă capete libere de cel mult 1,5 cm lungime.

Masa pe metru pătrat: 47,5 – 52,5 g.

Din proba de analizat netezită, fără a fi întinsă, se taie cinci pătrate, cu latura de 20 cm (probele luate în lucru). După menținere în atmosferă standard, se măsoară dimensiunile laturilor probelor luate în lucru, în sensul urzelii și în sensul bătăturii, se calculează dimensiunea medie a laturilor în sensul urzelii și în sensul bătăturii pentru fiecare probă luată în lucru, apoi se calculează dimensiunea medie a laturilor, în sensul urzelii și în sensul bătăturii, a celor cinci pătrate luate în lucru. Probele luate în lucru se cîntăresc și se calculează masa medie.

Masa pe metru pătrat a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$M = \frac{m_m}{l_1 \cdot l_2} \cdot 10\,000$$

în care:

M = masa pe metru pătrat a probei de analizat (în grame pe metru pătrat);

m_m = masa medie a probelor luate în lucru (în grame);

l_1 = dimensiunea medie în sensul urzelii a laturilor probelor luate în lucru, după menținerea în atmosferă standard (în centimetri);

l_2 = dimensiunea medie în sensul bătăturii a laturilor probelor luate în lucru, după menținerea în atmosferă standard (în centimetri).

Desimea firelor pe 10 cm. Cel puțin 116 și cel mult 124 fire în urzeală și cel puțin 96 și cel mult 104 fire în bătătură.

Determinarea se efectuează cu ochiul liber sau cu lupa. Pe tifonul netezit, fără a fi întins, se numără firele pe distanța de 10 cm, atît în urzeală cît și în bătătură, în cinci locuri situate la distanțe egale și se calculează media determinărilor.

Rezistența la rupere. Cel puțin 110 N în urzeală și cel puțin 80 N în bătătură.

Determinarea se efectuează cu ajutorul unui dinamometru adecvat, pe cel puțin cinci fișii de tifon hidrofil tăiate în sensul urzelii și pe cel puțin cinci fișii de tifon hidrofil tăiate în sensul bătăturii, cu lungimea de 20 cm și lățimea de 5 cm, plus aproximativ 0,5 cm capete libere de fiecare parte. Viteza de creștere a forței aplicate asupra fișiiilor trebuie astfel reglată încît ruperea să se producă după cel puțin 25 s și cel mult 35 s. Valorile individuale ale rezistenței la rupere exprimate în newtoni se citesc pe scala aparatului. Se calculează media rezultatelor determinărilor.

Soluția A. 15,0 g tifon hidrofil se introduc într-un pahar de laborator, se adaugă 150 ml apă la fierbere, proaspăt fiartă timp de 20 min, se cîntărește și se menține în baia de apă, timp de 15 min. După răcire se

completează la masa inițială cu apă proaspăt fiartă timp de 20 min și răcită și se filtrează sub presiune redusă, presînd tifonul cu o baghetă de sticlă. Dacă soluția nu este limpede, pentru determinarea calciului, clorurilor și sulfatilor, la 50 ml soluție se adaugă 1 ml acid nitric (R) și 40 ml eter (R) într-o pîlnie de separare și se agită. După separare, stratul apos se aduce într-o altă pîlnie de separare și se agită încă o dată cu 40 ml eter (R) După separare, stratul apos se filtrează.

Identificare. La 0,1 g tifon hidrofil se adaugă 0,15 ml cloriodură de zinc soluție (R); firele de tifon se colorează în violet.

Aciditate-alkalinitate. La 20 ml soluție A se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în roz.

— La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția nu trebuie să se coloreze în roz.

Calciu. Cel mult 0,015%.

10 ml soluție A se compară cu 1,5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,15 mg ion calciu) (IX.C.13).

Cloruri. Cel mult 0,004%.

10 ml soluție A se compară cu 4 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,04 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Amidon, dextrină. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml iod 0,05 mol/l; soluția nu trebuie să se coloreze în albastru, violet sau roșu.

Substanțe reductoare. La 10 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,15 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l; colorația roz trebuie să se mențină cel puțin timp de 5 min.

Substanțe colorante. 10,0 g tifon hidrofil se îmbibă cu 100 ml alcool (R); după 10 min se filtrează presînd tifonul hidrofil cu o baghetă de sticlă. Colorația a 10 ml filtrat nu trebuie să fie mai intensă decît colorația a 10 ml soluție-etalon preparată din 0,025 ml fer-E.c., 0,075 ml cobalt-E.c. și alcool (R) la 100 ml (IX.C.2).

Fluorescență. O fișie de tifon hidrofil împăturită în două, examinată în lumina ultravioletă la 366 nm, poate prezenta numai o slabă fluorescență violet-brună, cu cîteva particule galbene, dar nu trebuie să prezinte, cu excepția cîtorva fire izolate, fluorescență albastru-intens.

Substanțe tensioactive. La 5,0 g tifon hidrofil se adaugă 50 ml apă într-un balon cu dop rodat și după 2 h lichidul se decantează și tifonul hidrofil se presează cu ajutorul unei baghete de sticlă. 10,0 ml lichid se introduc într-un cilindru gradat cu dop rodat de 25 ml, se agită energic timp de 10 s, se lasă în repaus timp de 1 min și se repetă agitarea timp de 10 s. După 5 min, înălțimea spumei nu trebuie să depășească 2 mm.

Hidrofilie. Cel mult 10 s.

Într-un pahar de laborator de 1 000 ml, cu diametrul de 10 cm, plin cu apă cu temperatura de 20 ± 1 °C, se așază, cu precauție, cu ajutorul unei pensete, pe suprafața apei, un pătrat de tifon hidrofil cu masa de 1 g, împăturit de patru ori (16 straturi), în așa fel încît tifonul hidrofil să nu atingă marginile paharului. Se cronometrează timpul scurs pînă cînd tifonul hidrofil părăsește suprafața apei, fără a rămîne în imediata apropiere a acesteia. Determinarea se repetă de trei ori și se calculează media rezultatelor.

Substanțe solubile în apă. Cel mult 0,5%.

La 5,0 g tifon hidrofil se adaugă 500 ml apă, într-un balon cu dop rotat, se cîntărește și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 30 min, agitînd des. Se completează cu apă la masa inițială și se filtrează. 400 ml filtrat se evaporă la siccitate într-o capsulă de porțelan în prealabil cîntărită. Capsula de porțelan cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Substanțe solubile în eter. Cel mult 0,3%.

10,0 g tifon hidrofil se introduc într-un cartuș de hîrtie de filtru și se extrag cu eter (R) într-un aparat de extracție continuă timp de 4 h. Soluția eterică din balonul aparatului, în prealabil cîntărit, se distilează și balonul cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Pierdere prin uscare. Cel mult 10,0%.

1 g tifon hidrofil se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 0,3%.

1 g tifon hidrofil se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. La 0,5 g tifon hidrofil în prealabil uscat la 105 °C pînă la masă constantă și tăiat în fragmente lungi de cel mult 5 mm și late de cel mult 2 mm, se adaugă 50 ml acid sulfuric (R) 595 g/l într-un balon cu dop rotat, se agită timp de 30 min și se filtrează sub presiune redusă printr-un creuzet filtrant G4, în prealabil cîntărit. Creuzetul filtrant cu reziduu se spală de trei ori cu cîte 10 ml acid sulfuric (R) 595 g/l cu care în prealabil s-a spălat balonul, o dată cu 50 ml acid sulfuric (R) 1 mol/l și apoi cu cîte 50 ml apă, pînă cînd apele de spălare sînt neutre la hîrtia indicator universal (I). Peste reziduu din creuzetul filtrant se adaugă 40 ml amoniac 100 g/l (R) și după 10 min se filtrează sub presiune redusă. Peste reziduu se mai adaugă apoi de încă trei ori cîte 50 ml apă și de fiecare dată, după 15 min, se filtrează sub presiune redusă. Creuzetul filtrant cu reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Concentrația în celofibră a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = 100 - \left(\frac{m_1 K}{m_2} \cdot 100 \right)$$

în care:

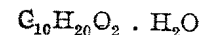
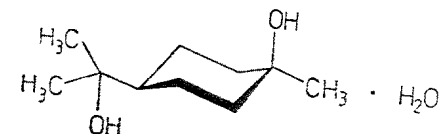
c = concentrația în celofibră a probei de analizat (% m/m);
 m_1 = masa reziduuului (în grame);

m_2 = masa probei luate în lucru (în grame);
 K = factor de corecție a masei reziduuului (1,02).

Conservare. Ferit de umiditate.

Observații. Probele de tifon hidrofil luate în lucru se prelevează de la cel puțin 10 cm de marginile laterale ale țesăturii.

Înainte de efectuarea următoarelor determinări: masa pe metru pătrat, desimea firelor pe 10 cm, rezistența la rupere și hidrofilia, tifonul hidrofil se ține cel puțin 24 h în atmosferă standard (temperatura 20 ± 2 °C și umiditatea relativă $65\% \pm 2$). Aceste determinări se efectuează de asemenea în atmosferă standard.

TERPINI HYDRAS**Terpinhidrat**

M_r 190,3

Terpinhidratul este 1,8-mentandiol cu o moleculă de apă.

Descriere. Cristale strălucitoare, incolore sau pulbere cristalină albă, cu miros foarte slab aromat, cu gust amarui (IX.B.)

La aer și la cald pierde apa de cristalizare, modificîndu-și punctul de topire. Încălzit, cu precauție, la 100 °C sublimază, formînd cristale aciculare.

Solubilitate. Ușor solubil în alcool, foarte puțin solubil în apă, cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— 0,1 g terpinhidrat se încălzește cu 5 ml apă și cu 2 ml acid sulfuric (R); lichidul se tulbură și se percepe un miros aromatic de terpineol.

— La 10 mg terpinhidrat se adaugă 0,4 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galben-portocalie. Se adaugă 2 mg vanilină (R); colorația devine violetă.

Punct de topire: 115 — 117 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,5 g terpinhidrat se dizolvă în 2 ml alcool (R) la fierbere; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 6,4 — 7,6 (soluție saturată) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 5 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,005 mg ion plumb).

Ulei de terebentină. 0,2 g terpinhidrat se agită cu 10 ml apă și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se perceapă miros de ulei de terebentină.

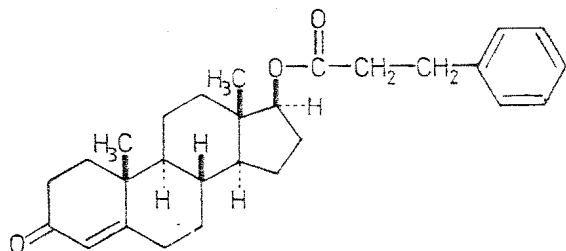
Reziduu prin calcinare. 0,5 g terpinhidrat se calcinează pînă la masă constantă; nu trebuie să rămînă un reziduu ponderabil (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Expectorant; dezinfectant a căilor respiratorii.

TESTOSTERONI PHENYLPROPIONAS

Fenilpropionat de testosteronă



$C_{28}H_{36}O_3$

M_r 420,6

Fenilpropionatul de testosteronă este 17 β-fenilpropionil-oxi-4-androsten-3-onă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{28}H_{36}O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, cu miros caracteristic (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în cloroform, solubil în alcool și eter, puțin solubil în uleiuri grase, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu fenilpropionat de testosteronă (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 5 mg fenilpropionat de testosteronă se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R); se obține o soluție incoloră sau slab gălbuie. Se adaugă 1 ml apă; colorația devine galbenă, cu fluorescență verde. La adăugarea de 4 ml apă și 6 ml acid sulfuric (R) soluția devine galben-verzuie, cu fluorescență verde.

— 25 mg fenilpropionat de testosteronă se dizolvă în 1 ml metanol (R), se adaugă 2 ml acetat de semicarbazidă (R), se încălzește la fierbere pe baia de apă, la reflux, timp de 30 min și se filtrează. Reziduul uscat la 105 °C se topește la aproximativ 218 °C.

— 10 mg fenilpropionat de testosteronă se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 0,25 ml alcool (R), se adaugă 0,25 ml apă, 0,5 ml acid sulfuric (R) și se încălzește; se percepe un miros caracteristic de fenilpropionat de etil.

Punct de topire: 114 — 117 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ pînă la $+91^\circ$ (1% m/V în dioxan R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g fenilpropionat de testosteronă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g fenilpropionat de testosteronă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg fenilpropionat de testosteronă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 240 nm = 395.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Steroid androgen; anabolizant.

TESTOSTERONI PROPIONAS

Propionat de testosteronă

$C_{22}H_{32}O_3$

M_r 344

Propionatul de testosteronă este 17 β-propioniloxi-4-androsten-3-onă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{22}H_{32}O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale sau pulbere cristalină albă, fără miros, fără gust (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în cloroform, ușor solubil în acetonă, alcool, dioxan și eter, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Soluția A. 0,50 g propionat de testosteronă se dizolvă în 40 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu propionat de testosteronă (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 1 mg propionat de testosteronă se dizolvă în 1 ml acid sulfuric (R); se obține o soluție incoloră sau slab gălbuie. Se adaugă 1 ml apă; colorația devine galbenă cu fluorescență verde. La adăugarea de 4 ml apă și 6 ml acid sulfuric (R) soluția devine galben-verzuie, cu fluorescență verde.

— La 10 mg propionat de testosteronă se adaugă 0,25 ml apă și se încălzește pe baia de apă; se percepe un miros caracteristic de acid propionic. Se adaugă 0,25 ml alcool (R) și se încălzește din nou pe baia de apă; se percepe un miros caracteristic de propionat de etil.

Punct de topire: 118 — 123 °C (IX.C.10).

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ pînă la $+90^\circ$ (soluția A; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,1 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben sau verde. La adăugarea de cel mult 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l soluția trebuie să se coloreze în albastru.

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: 1,2-diclorețan (R)-metanol (R)-apă (92:8:0,5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: propionat de testosteronă 2,0% m/V într-un amestec format din cloroform (R) și metanol (R) (9:1);

Soluția b: propionat de testosteronă 0,020% m/V într-un amestec format din cloroform (R) și metanol (R) (9:1).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (100 μg propionat de testosteronă);

b: 5 μl soluție b (1 μg propionat de testosteronă).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, apoi se ține în etuvă, la 110 °C, timp de 10 min. Placa cromatografică fierbinte se pulverizează uniform cu acid sulfuric (R) 10% V/V în alcool (R), se ține în etuvă, la 110 °C, timp de 10 min și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare propionatului de testosteronă, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g propionat de testosteronă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g propionat de testosteronă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 50 mg propionat de testosteronă se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 240 nm.

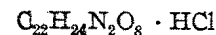
$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ la } 240 \text{ nm} = 490.$$

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Steroid androgen; anabolizant.

TETRACYCLINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de tetraciclină



M_r 480,9

Clorhidratul de tetraciclină este clorhidrat de (4S, 4aS, 5aS, 6S, 12aS)-4-dimetilamino-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octahidro-3, 6, 10, 12, 12a-pentahidroxi-6-metil-1, 11-dioxi-2-naftacencarboxamidă.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 950 U.I. clorhidrat de tetraciclină ($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar (IX.)B.

Solubilitate. Solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi diluați și în soluții de hidroxizi alcalini, în care se inactivează în timp.

Identificare

— La 0,5 mg clorhidrat de tetraciclina se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație violetă. Se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); colorația devine brună sau roșu-brună.

— 0,1 g clorhidrat de tetraciclina se dizolvă în 5 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -239^\circ$ până la -258° (1% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

pH = 2,0 – 2,8 (1% m/V) (IX.C.22).

Absorbția luminii. 50 mg clorhidrat de tetraciclina se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 0,01 mol/l și se completează cu același solvent la 250 ml, într-un balon cotat. La 5 ml soluție se adaugă 75 ml apă, 5 ml hidroxid de sodiu (R) 5 mol/l și se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. Absorbanța soluției determinată la 380 nm, după 6 min de la adăugarea hidroxidului de sodiu, folosind ca lichid de compensare apa, trebuie să fie cuprinsă între 0,36 și 0,39 (raportat la substanța uscată) (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic. 4-Epitetraciclina, cel mult 4,0%; 4-epianhidrotetraciclina, cel mult 0,5%; anhidrotetraciclina, cel mult 0,5%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2). Determinarea se efectuează conform prevederilor de la *Tetracyclinum* și folosind ca soluție „a“ clorhidrat de tetraciclina 0,50% m/V în metanol (R).

Anhidroderivați. Cel mult 1,0%.

Se procedează conform prevederilor de la *Tetracyclinum*, luând în lucru 0,15 g clorhidrat de tetraciclina.

Pierdere prin uscare. Cel mult 2,0%.

0,5 g clorhidrat de tetraciclina se usucă la 60 °C, în vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține clorhidrat de tetraciclina 2 mg/ml.

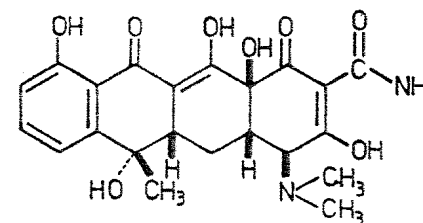
Dozare. *Activitate microbiologică.* Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor“ (IX.F.5).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

TETRACYCLINUM

Tetraciclina



$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot nH_2O$

M_r 444,4
(substanță anhidră)

Tetraciclina este (4S, 4aS, 5aS, 6S, 12aS)-4-dimetilamino-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octahidro-3, 6, 10, 12, 12a-pentahidroxi-6-metil-1, 11-dioxi-2-naftacencarboxamidă, cu „n“ molecule de apă.

Activitatea microbiologică este de cel puțin 975 U.I. clorhidrat de tetraciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$)/mg raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în alcool, foarte greu solubilă în apă, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi diluați și în soluții de hidroxizi alcalini, în care se inactivează în timp.

Identificare. La 0,5 mg tetraciclina se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație violetă (deosebire de clortetraciclina). Se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); colorația devine brună sau roșu-brună.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -260^\circ$ până la -280° (1% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

pH = 3,0 – 7,0 (soluția obținută după filtrarea suspensiei 1% m/V în apă) (IX.C.22).

Absorbția luminii. 50 mg tetraciclina se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se adaugă 200 ml apă și se completează cu același solvent la 250 ml, într-un balon cotat. La 5 ml soluție se adaugă 75 ml apă, 5 ml hidroxid de sodiu (R) 5 mol/l și se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. Absorbanța soluției determinată la 380 nm, după 6 min de la adăugarea hidroxidului de sodiu, folosind ca lichid de compensare apa, trebuie să fie cuprinsă între 0,39 și 0,42, raportat la substanța uscată (IX.C.24.1).

Impurități înrudite chimic. 4-Epitetraciclina, cel mult 4,0%; 4-epianhidrotetraciclina, cel mult 0,5%; anhidrotetraciclina, cel mult 0,5%.

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: kieselgur (R).

Pregătirea plăcii: pe placa cromatografică (10 × 20 cm) se aplică o suspensie omogenă preparată din 2 g kieselgur (R) și 4 ml edetat disodic (R) 50 g/l al cărui pH a fost ajustat la 7,5 cu hidroxid de sodiu (R) 5 mol/l. Placa cromatografică se usucă la aer timp de 1 h, apoi se ține la etuvă, la 105 °C, timp de 1 h.

Developant: apă-acetat de etil (R)-acetonă (R) (3 : 10 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a : tetraciclină 0,50% m/V în acid clorhidric (R) 0,03 mol/l;

Soluția b : clorhidrat de 4-epitetraciclină (s.r.) 0,020% m/V în acid clorhidric (R) 0,03 mol/l;

Soluția c : clorhidrat de 4-epianhidrotetraciclină (s.r.) 0,00250% m/V în acid clorhidric (R) 0,03 mol/l;

Soluția d : clorhidrat de anhidrotetraciclină (e.n.) 0,00250% m/V în acid clorhidric (R) 0,03 mol/l;

Soluția e : clorhidrat de tetraciclină (s.r.) 0,0050% m/V în acid clorhidric (R) 0,03 mol/l;

Soluția f : amestec de volume egale din soluțiile b, c, d și e.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b, c, d, e și f, se aplică soluțiile :

a : 1 μl soluție a (5 μg tetraciclină) ;

b : 1 μl soluție b (0,2 μg clorhidrat de 4-epitetraciclină-s.r.) ;

c : 1 μl soluție c (0,025 μg clorhidrat de 4-epianhidrotetraciclină-s.r.) ;

d : 1 μl soluție d (0,025 μg clorhidrat de anhidrotetraciclină-s.r.) ;

e : 1 μl soluție e (0,05 μg clorhidrat de tetraciclină-e.n.) ;

f : 4 μl soluție f (0,2 μg clorhidrat de 4-epitetraciclină-s.r., 0,025 μg clorhidrat de 4-epianhidrotetraciclină-s.r., 0,025 μg clorhidrat de anhidrotetraciclină-s.r., 0,05 μg clorhidrat de tetraciclină-e.n.).

Placa cromatografică se ține timp de 1 h în atmosfera saturată din vasul cromatografic, fără a veni în contact cu developantul, apoi se introduce în acesta ; se lasă să migreze pe o distanță de aproximativ 16 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 366 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare tetraciclinei, mai apar și alte pete, mărimea și intensitatea fluorescenței acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea fluorescenței petelor corespunzătoare din dreptul punctelor b, c, d și e.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului f nu se obțin patru pete vizibile, cromatograma nu este valabilă și trebuie repetată.

Anhidroderivați. Cel mult 1,0%.

0,15 g tetraciclină se dizolvă în acid clorhidric (R) 0,03 mol/l și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 10 ml soluție se aduc într-o pilnie de separare, se adaugă 10 ml tampon acetat cu edetat disodic (R), 10 ml cloroform (R) și se agită timp de 2 min. Extracția trebuie efectuată în cel mult 10 min de la prepararea soluției în acid

clorhidric. După un repaus de 10 min se separă stratul cloroformic și se determină absorbanta la 437 nm, folosind ca lichid de compensare cloroform (R) (IX.C.24.1).

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ la 437 nm = 165.

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

0,5 g tetraciclină se usucă la 60 °C, in vid, timp de 3 h (IX.C.15).

Impurități toxice (IX.F.11). Se administrează intravenos 0,5 ml soluție care conține tetraciclină 2 mg/ml. Soluția se prepară din tetraciclină echivalentă la 40 mg substanță uscată, care se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și se completează cu apă la 20 ml.

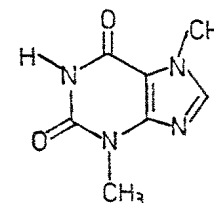
Dozare. Activitate microbiologică. Se determină conform prevederilor de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antibiotic.

THEOBROMINUM

Teobromină



$C_7H_8N_4O_2$

M_r 180,2

Teobromina este 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1H-purin-2,6-dionă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_7H_8N_4O_2$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte greu solubilă în alcool, apă, cloroform și eter (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi minerali și soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. La 3,0 g teobromină se adaugă 30 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 2 min ; după răcire se filtrează și soluția filtrată se completează la 30 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 20 mg teobromină se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat, care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

— La 0,1 g teobromină se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, se agită timp de 2 min și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,1 ml clorură de cobalt (II) 50 g/l (R); apare o colorație violetă, apoi se formează un precipitat cenușiu-albastru (deosebire de teofilină).

— 10 mg teobromină se dizolvă în 5 ml apă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, se adaugă 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat gelatinos. Se răcește și se adaugă 1 ml amoniac 100 g/l (R); precipitatul se dizolvă.

Aciditate-alkalinitate. 2 ml soluție A se diluează la 10 ml cu apă proaspăt fiartă și răcită și se adaugă 0,1 ml albastru de bromtimol-soluție (I). Soluția trebuie să se coloreze în galben sau în verde. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în albastru.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduuul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfaj. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Alcaloizi străini. La 0,1 g teobromină se adaugă 10 ml apă, 0,15 ml acid nitric 100 g/l (R), se încălzește pe baie de apă și după răcire se filtrează. La 5 ml filtrat se adaugă 0,05 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (R); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Cafeină. Cel mult 1,0%.

0,5 g teobromină se dizolvă în 30 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se extrage cu 10 ml cloroform (R). Stratul cloroformic se separă, se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), într-o capsulă de sticlă în prealabil cântărită. Se evaporă cloroformul și reziduuul obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,1 g teobromină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g teobromină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (I.XC.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g teobromină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,3 g teobromină se dizolvă în 100 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C și se răcește la 40 — 50 °C. Se adaugă 25,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, se răcește, se adaugă roșu de fenol-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roșu-violetă.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01802 g $C_7H_8N_4O_2$.

Conservare. Ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Excitant al sistemului nervos central și al miocardului; diuretic; relaxant al musculaturii netede.

THEOBROMINUM NATRICUM ET NATRII SALICYLAS**Teobromină sodică și salicilat de sodiu**

Sinonim: diuretină

Amestec de teobromină sodică ($C_7H_8N_4NaO_2$ M_r 202,1) cu salicilat de sodiu ($C_7H_5NaO_3$ M_r 160,1).

Conține cel puțin 45,0% și cel mult 50,0% $C_7H_8N_4O_2$ și cel puțin 41,0% și cel mult 45,0% $C_7H_5NaO_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere amorfă albă, fără miros, cu gust slab dulce și leșietic (IX.B); higroscopică.

Prin expunere la aer fixează dioxid de carbon și solubilitatea în apă scade.

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Identificare

— La 20 mg teobromină sodică și salicilat de sodiu se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat care, la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R), se colorează în roșu-violet.

— 0,1 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se dizolvă în 10 ml apă, se acidulează cu acid acetic 300 g/l (R) și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație violetă.

— 0,1 g teobromină sodică și salicilat de sodiu umectată cu acid clorhidric 100 g/l (R) colorează flacăra în galben.

Aspectul soluției. 0,5 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită. Tulbureala și colorația soluției nu trebuie să fie mai intense decât tulbureala și colorația unei soluții-etalon preparate din 7,5 ml etalon de tulbureală — E.tb., 1,5 ml apă și 1 ml dintr-un amestec format din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

Alcalinitate. 1,0 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se agită cu 20 ml alcool (R) în prealabil neutralizat cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la timolftaleină-soluție (I) și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,1 ml timolftaleină-soluție (I); nu trebuie să apară o colorație albastră.

Cloruri. Cel mult 0,008%.

0,25 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 3 ml acid nitric 100 g/l (R) și se filtrează; filtratul se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml din filtratul de la „Sulfazi” nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfazi. Cel mult 0,02%.

1,5 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se dizolvă în 27 ml apă, se adaugă 3 ml acid clorhidric (R) și se filtrează; 10 ml filtrat se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Cafeină. Cel mult 0,5%.

1 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se dizolvă în 30 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se extrage cu 10 ml cloroform (R). Stratul cloroformic se separă, se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru (R), într-o capsulă de sticlă în prealabil cîntărită. Se evaporă cloroformul și reziduu obținut se usucă la 105 °C timp de 1 h.

Carbonați, substanțe organice ușor carbonizabile. 0,2 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se dizolvă în 1,5 ml acid sulfuric (R) și se completează cu același solvent la 2 ml; nu trebuie să se producă efervescentă, iar soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația a 2 ml dintr-o soluție-etalon preparată din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,10 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 9,0%.

0,5 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Dozare. Teobromină. 0,5 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se dizolvă în 100 ml apă încălzită la aproximativ 50 °C, se adaugă 15 ml acid sulfuric 0,05 mol/l și se încălzește la fierbere timp de aproximativ 5 min. După răcire se adaugă roșu de fenol-soluție (I) și hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz. Se adaugă acid sulfuric 0,05 mol/l pînă la colorație galbenă, apoi 20,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roșu-violetă.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01802 g $C_7H_8N_4O_2$.

Salicilat de sodiu. 0,15 g teobromină sodică și salicilat de sodiu se dizolvă în 5 ml apă, într-o pîlnie de separare. Se adaugă 5 ml acid sulfuric (R) 160 g/l și se extrage de trei ori cu cîte 10 ml eter (R). Eterul separat se aduce într-un flacon cu dop rodat de 300 ml, se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu (R) 120 g/l și 35 ml apă. Eterul se îndepărtează prin distilare. La soluția rămasă se adaugă 50 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l, 2 g bro-

mură de potasiu (R) și 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R). Se închide flaconul și se lasă în repaus timp de 30 min. Se adaugă 10 ml soluție iodură de potasiu (R) 200 g/l proaspăt preparată, 5 ml cloroform (R) și se ține la întuneric timp de 5 min. Se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

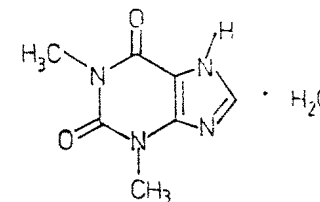
1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,002668 g $C_7H_8N_4O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Excitant al sistemului nervos central și al miocardului; diuretic; relaxant al musculaturii netede.

THEOPHYLLINUM

Teofilină



$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$

M_r 198,2

Teofilina este 3,7-dihidro-1, 3-dimetil-1H-purin-2, 6-dionă cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte puțin solubilă în alcool, apă și cloroform, practic insolubilă în eter (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi minerali, în soluții de hidroxizi alcalini și în amoniac.

Soluția A. 2,0 g teofilină se agită timp de 2 min cu 20 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C și după răcire se filtrează; soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— La 20 mg teofilină se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat, care, la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R), se colorează în roșu-violet.

— 10 mg teofilină se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 0,5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (*R*) și se lasă în repaus; se formează un precipitat alb, cristalin.

— La 0,3 g teofilină se adaugă 4 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, se agită timp de 2 min și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,1 ml ciorură de cobalt (II) 50 g/l (*R*); se formează un precipitat alb-roz (deosebire de cafeină și teobromină).

Punct de topire: 269 — 274 °C (IX.C.10).

Aciditate. La 2 ml soluție A completată cu apă proaspăt fiartă și răcită la 10 ml se adaugă 0,1 ml roșu de metil-soluție (*I*); soluția trebuie să se coloreze în roșu. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în galben.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion ciorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Alcaloizi străini. La 2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se adaugă 1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu (*R*); soluția trebuie să rămână limpede timp de 5 min.

Clorteofilină. 0,2 g teofilină se agită cu 1,5 ml apă și se încălzește la fierbere; soluția trebuie să fie transparentă și incoloră.

Teobromină și alte substanțe insolubile în amoniac. 0,1 g teofilină se dizolvă în 2,5 ml amoniac 100 g/l (*R*); soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,1 g teofilină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (*R*); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare. Cel mult 9,5%.

0,5 g teofilină se usucă la 105 °C până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g teofilină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,25 g teofilină se dizolvă în 100 ml apă încălzită la aproximativ 70°C. Se răcește, se adaugă 20,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l, albastru de bromtimol-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație albastră.

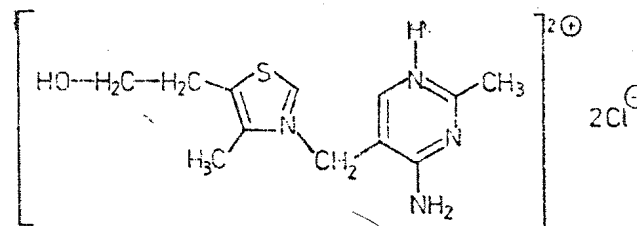
1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,01982 g $C_7H_8N_4O \cdot H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Relaxant al musculaturii netede, în special al musculaturii bronșice; excitant al sistemului nervos central și al miocardului; diuretic.

THIAMINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de tiamină



$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$

M_r 355,3

Simonime: vitamina B_{12} , aneurină

Clorhidratul de tiamină este clorhidrat de ciorură de 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metil]-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazoliu cu o moleculă de apă. Conține cel puțin 98,0% și cel mult 101,0% $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Cristale mici incolore sau pulbere cristalină albă, cu miros caracteristic și gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă și glicerol, greu solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 1,0 g clorhidrat de tiamină se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de tiamină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 246 nm (IX.C.24.1).

— La 2 ml soluție A se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*); apare o colorație galbenă. Se adaugă 5 ml 1-butanol (*R*) sau 5 ml 1-pentanol (*R*), 0,5 ml hexacianoferat (III) de potasiu 50 g/l (*R*) și se agită energic; stratul alcoolic prezintă o fluorescență albastră, care dispare prin acidulare și reapare prin alcalinizare.

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (R) și 1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); apare o colorație galbenă. După încălzire în baia de apă, colorația devine brună și se formează un precipitat negru.

— 2 ml soluție A se diluează cu 2 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 246 — 252 °C (cu descompunere) (IX.C.10).

Aspectul soluției. 1,0 g clorhidrat de tiamină se dizolvă în 10 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml cupru-E.c., 0,10 ml fer-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

pH = 2,7 — 3,4 (1,0% m/V) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Nitrați. La 10 ml soluție A se adaugă 2 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) apoi, pe pereții eprubetei, 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Sulfazi. Cel mult 0,005%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Săruri de amoniu. 10 ml soluție A se amestecă cu 3 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Tiotiamină. 0,20 g clorhidrat de tiamină se dizolvă în 5 ml apă, se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,3 ml peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R) și 1 ml clorură de bariu 50 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație galbenă, iar soluția nu trebuie să fie turbure.

Substanțe organice ușor carbonizabile. 50 mg clorhidrat de tiamină se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră (IX.C.14).

Pierdere prin uscare: 3,5% — 5,1%.

0,5 g clorhidrat de tiamină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g clorhidrat de tiamină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g clorhidrat de tiamină se dizolvă în 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), se adaugă 10 ml acid acetic anhidru (R), 10 ml dioxan (R) și 0,1 ml galben de metanil în dioxan (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01686 g $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Folosit în tratamentul hipovitaminozei B₁.

THYMI HERBA

Cimbru

Partea aeriană nelignificată, înflorită, a plantei *Thymus vulgaris* L. (*Damiaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 1,0% V/m ulei volatil.

Descriere. Caractere macroscopice. Tulpini cu patru muchii, ramificate, groase de cel mult 1 mm, brun-cenușii sau brun-roșiatice. Frunze opuse și decusate, sesiile sau foarte scurt pețiolate, liniare, eliptic lanceolate sau romboidale, lungi de 4 — 12 mm, late de 2,5 — 4,5 mm, cu marginile întregi și puternic răsucite spre fața inferioară, verde-cenușii sau cenușiu-argintii; fața superioară, puternic bombată, este glabră, fața inferioară în formă de șanț, este scurt și des tomentoasă.

Flori mici, scurt pedunculat, dispuse în verticile, formînd capitule sau inflorescență spiciformă laxă. Caliciu bilabiat, cu cinci dinți, corolă albă sau roz, bilabiată.

Miros plăcut caracteristic, gust aromat pronunțat (IX.D.1).

Caractere microscopice. Epiderma frunzei este formată din celule cu o cuticulă puternic striată și pereții laterali sinuoși. Stomatele, de tip diacic, sînt prezente mai ales pe fața inferioară. Perii tectori, mici, ascuțiți, sînt uni-, bi- sau trichelulari, ultimii doi fiind îndoiți (geniculați); perii glandulari, dispuși în depresiuni ale epidermei, sînt de două tipuri: peri cu un picior scurt și o glandă formată din opt celule secretoare, acoperite cu o cuticulă și peri cu un picior unicelular și o glandă unicelulară, în formă de pară (IX.D.2).

Alte specii de Thymus. Nu se admite înlocuirea cu specii de *Thymus* cu frunze cu marginile plane, pe fața inferioară glabre sau cu peri rari.

Părți din aceeași plantă. Tulpini mai groase de 1 mm, frunze brunificate, cel mult 5,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 1,0% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 2,0% (IX.D.4).

Apă. Cel mult 12,0%.

20 g pulbere de cimbru (II) se antrenează cu vapori de solvenți organici (IX.C.16.2).

Cenușă. Cel mult 12,0%.

1 g cimbru se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 7,0% (IX.C.17).

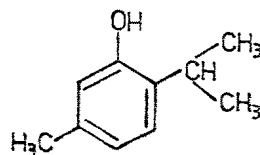
Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produse vegetale“ (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiseptic; coleretic.

THYMOLUM

Timol



$C_{10}H_{14}O$

M_r 150,2

Timolul este 2-izopropil-5-metilfenol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{14}O$.

Descriere. Cristale incolor, cu miros caracteristic și gust aromatic arzător (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în alcool, cloroform și eter, solubil în uleiuri grase și uleiuri volatile, foarte puțin solubil în glicerol, foarte greu solubil în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Identificare

— La 0,1 g timol se adaugă 1 ml acid acetic anhidru (R), 0,15 ml acid sulfuric (R) și 0,05 ml acid nitric (R); apare o colorație albastru-verzuie.

— La 0,2 g timol se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,2 ml cloroform (R) și se încălzește pe baia de apă; apare o colorație roșu-violetă.

Punct de topire: 48 — 51 °C (IX.C.10).

Aciditate-alkalinitate. 0,4 g timol se agită timp de 1 min cu 10 ml apă încălzită la aproximativ 40 °C și după răcire se filtrează; soluția trebuie să fie neutră la hirtia de turnesol roșie (I).

Fenoli străini. La 0,5 g timol se adaugă 10 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, se agită energic timp de 1 min și se filtrează. La 5 ml soluție filtrată se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); nu trebuie să apară o colorație albastră sau violetă.

Substanțe nevolatile. Cel mult 0,05%.

0,5 g timol se încălzesc pe baia de apă la sicitate și reziduul se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

Dozare. 0,1 g timol se dizolvă în 5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se adaugă 0,5 g bromură de potasiu (R), 40 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 0,15 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează cu bromat de potasiu 0,0167 mol/l. Către sfârșitul titrării se adaugă 0,1 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează pînă la dispariția colorației roz.

1 ml bromat de potasiu 0,0167 mol/l corespunde la 0,003755 g $C_{10}H_{14}O$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

TILIAE FLOS

Floare de tei

Înflorescența cu sau fără bractee, a arborilor *Tilia tomentosa* Moench (*Tilia argentea* Desf.) și/sau *Tilia cordata* Mill. și/sau *Tilia platyphyllos* Scop. (*Tilia grandifolia* Ehrh.) (*Tiliaceae*), uscată după recoltare. Conține cel puțin 17,0% substanțe solubile.

Descriere. *Caractere macroscopice.* Inflorescența în dihazii simple sau compuse, cu pedunculul sudat pe aproape jumătate din lungime cu nervura mediană a bracteei.

Inflorescența de *Tilia tomentosa* este alcătuită din 5 — 10 (15) flori. Bracteea este lungă de 8 — 10 cm și lată de 1,5 — 2 cm, eliptică sau lanceolată, cu fața inferioară des stelat-tomentoasă. Culoarea bracteei este verde-deschis. Florile sînt galben-aurii, cu caliciul format din cinci sepale verde-gălbui, caduce și stelat-tomentoase; corola este formată din cinci petale libere spatulate, înguste și cu nervuri fine și anastomozate și 5 — 11 staminodii (parapetale), mai scurte decît petalele; staminele, în număr de 50 — 80, formează cinci grupuri situate în dreptul petalelor. Ovarul superior tomentos, alcătuit din cinci carpele, pentalojat, prezintă un stil cilindric scurt care poartă un stigmat globulos cu cinci lobi.

Inflorescența de *Tilia cordata* este alcătuită din 3 — 9 (16) flori, iar cea de *Tilia platyphyllos* din 3 (9) flori. Bracteea este lungă de 5 — 8 (10) cm și lată de 1 — 1,5 (3) cm, eliptică sau lanceolată, membranoasă, glabră pe fața superioară și cu peri rari pe cea inferioară. Culoarea bracteei este galben-verzuie. Florile sînt galbene, cu caliciul format din cinci

sepale libere ovate, verde-cenușii, pubescente și caduce; corola este formată din cinci petale libere, glabre, spatulate; staminodiile lipsesc; staminele, în număr de 20 — 40, sînt grupate în cinci panicule epipetale. Ovarul superior ovoid, acoperit cu peri prezintă un stil care poartă un stigmat globulos cu cinci lobi.

Miros caracteristic aromat, gust dulceag, ușor astringent și mucilaginos. Florile de *Tilia tomentosa* au miros mai pronunțat (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a bracteei prezintă două epiderme separate printr-un mezofil lacunos; fasciculele libero-lemnoase sînt înconjurate de un periciclu fibros, însoțit de celule mari cu mucilagii. În preparatul clarificat se observă stomate de tip anizocitic și fragmente de epidermă cu striții cuticulare.

Sepalele conțin pungi uni- sau pluricelulare cu mucilagii și druze de oxalat de calciu. Epiderma inferioară prezintă numeroși peri alungiți, uniceulari, izolați sau în mănunchiuri de cîte 2 — 5, cu suprafața netedă sau ondulată și membrana subțire.

Cele două epiderme ale petalelor sînt asemănătoare, fiind alcătuite din celule alungite, cu o cuticulă striată longitudinal, fără stomate. Între nervurile fine și anastomozate ale petalelor se disting la *Tilia tomentosa* numeroase celule cu mucilagii, uneori unindu-se în lacune sferice sau ovoide, cît și celule cu druze de oxalat de calciu. La *Tilia cordata* și *Tilia platyphyllos* se observă în structura petalelor celule cu mucilagii și druze de oxalat de calciu. Grăunciorii de polen prezintă trei pori germinativi și exina cu ornamentații fine. Ovarul este acoperit de peri grupați cîte 2 — 4, adesea foarte răsuciți; lobii stigmatului sînt lipsiți de papile (IX.D.2; IX.D.3).

Părți din aceleași plante. Inflorescențe cu bractee. Flori brunificate, cel mult 5,0%; bractee decolorate sau brunificate, cel mult 5,0%; resturi de frunze și fructe, cel mult 3,0%; bractee atacate de insecte (bractee cu perforații) sau cu pete ruginii, cel mult 5,0%. Din masa totală de flori și bractee, florile trebuie să reprezinte cel puțin 60,0% (IX.D.4).

Inflorescențe fără bractee. Flori brunificate, cel mult 5,0%; resturi de bractee, frunze, fructe, cel mult 3,0%; fragmente care trec prin sita III, cel mult 5,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Pierdere prin uscare. Cel mult 13,0%.

5 g floare de tei se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 8,0%.

1 g floare de tei se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 1,0% (IX.C.17).

Factor de imbibare. Cel puțin 15.

Se procedează conform prevederilor de la „Factorul de imbibare al produselor vegetale“ (IX.D.5), luînd în lucru pulbere de floare de tei (IV).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale“ (IX.D.8), luînd în lucru pulbere de floare de tei (I) și apă ca solvent.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Emolient; sedativ.

TINCTURAE

Tincturi

Tincturile sînt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții alcoolice, hidroalcoolice sau eteroalcoolice, obținute prin extracția produselor vegetale.

Preparare. Produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă este supus, dacă este cazul, unei prealabile degresări.

Prepararea tincturilor se efectuează prin macerare, macerare repetată sau prin percolare.

Tincturile care au o stabilitate redusă se prepară prin dizolvarea extractelor uscate sau prin diluarea extractelor fluide.

Solventul folosit la extracție este, în general, alcoolul diluat, în unele cazuri acidulat. Se pot folosi și alte concentrații ale alcoolului sau amestecuri de solvenți prevăzuți în monografia respectivă.

Raportul între masa produsului vegetal și a solventului de extracție este de 1 : 10 (m/m), pentru tincturile preparate din produse vegetale care conțin substanțe puternic active și de 1 : 5 (m/m), pentru tincturile preparate din alte produse vegetale.

Macerare. Peste produsul vegetal, adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, se adaugă solventul sau amestecul de solvenți prevăzuți, într-un vas bine închis. Se ține la temperatura camerei timp de zece zile, agitînd de 3 — 4 ori pe zi. Lichidul extractiv se decantează și reziduul se presează. Lichidele extractive reunite și omogenizate se lasă să sedimenteze la 5 — 10 °C timp de 6 zile și se filtrează, evitînd pierderile prin evaporare.

Pe o probă filtrată se determină principiile active și, dacă este cazul, se diluează cu solvent la concentrația prevăzută.

Macerare repetată. Peste produsul vegetal, adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, se adaugă succesiv părți egale din volumul total de solvent prevăzut și se ține la temperatura camerei, într-un vas bine închis. Lichidul extractiv se separă, produsul vegetal se presează și se adaugă porțiunea următoare de solvent. Lichidele extractive reunite și omogenizate se lasă să sedimenteze la 5 — 10 °C timp de 6 zile și se filtrează, evitînd pierderile prin evaporare.

TINCTURA ACONITI

Tinctură de omag

Sinonim: tinctură de aconit

Tinctura de omag trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 0,045% și cel mult 0,055% alcaloizi eterosolubili exprimați în aconitină ($C_{34}H_{47}NO_{11}$).

Preparare

<i>Aconiti tuber</i> (V)	10 g
<i>Acidum hydrochloricum</i> 100 g/l	q.s.
<i>Alcoholum dilutum</i>	q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Tincturae*, cu alcool diluat (R) care conține 10 g/l acid clorhidric 100 g/l (R), astfel încât să se obțină 90 g tinctură. Se dozează alcaloizii și se aduce prin diluare cu alcool diluat (R) la concentrația prevăzută.

Descriere. Lichid limpede, galben-brun, cu gust amar, înțepător (toxic).

Identificare. La 2 ml tinctură se adaugă 5 ml eter (R), 1,5 ml amoniac 100 g/l (R) și 4 ml apă, într-o piñie de separare și se agită. La stratul eteric separat se adaugă 0,25 ml acid fosforic (R), într-o capsulă de porțelan. Eterul se îndepărtează pe baia de apă la aproximativ 45 °C. Lichidul rămas se încălzește pe sită pînă la apariția unei colorații violete.

pH = 2,5 – 3,0 (IX.C.22).

Alcool. Cel puțin 58,0% (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 1,5%.

Se procedează conform prevederilor de la monografia *Tincturae*.

Dozare. 50 g tinctură se evaporă pe baia de apă pînă la o masă de aproximativ 5 g, într-un balon cu dop rodat. După răcire se agită cu 150 ml eter (R) timp de 3 min. Se adaugă 4,5 ml amoniac 100 g/l (R) și se agită energic timp de 1 h. Soluția eterică se decantează și se filtrează prin vată. 100 ml soluție filtrată se distilează în baia de la apă la aproximativ 45 °C pînă la sicitate. Reziduul se agită de două ori cu câte 5 ml eter (R) care se îndepărtează de fiecare dată prin evaporare în baia de apă la aceeași temperatură. Reziduul cald se agită cu 20 ml acid sulfuric 0,01 mol/l timp de 3 min. După răcire se adaugă 0,2 ml roșu de metil-soluție (I) și excesul de acid sulfuric se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml acid sulfuric 0,01 mol/l corespunde la 0,01292 g $C_{34}H_{47}NO_{11}$.

Conservare. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antitusiv.

Pe o probă filtrată se dozează conținutul în principii active și, dacă este cazul, se diluează cu solventul respectiv la concentrația prevăzută.

Percolare. Produsul vegetal respectiv se aduce la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă. În continuare, pentru fiecare gram de produs vegetal se folosesc pentru umectare 0,5 ml din solventul prevăzut, se amestecă și se lasă la temperatura camerei timp de 3 h, într-un vas bine închis. Se trece prin sita I și se introduce în percolator, presind ușor, se adaugă treptat solvent, pînă cînd acesta începe să curgă prin robinetul inferior deschis, iar deasupra amestecului se mai află un strat de lichid. Robinetul se închide, se lasă în repaus timp de 24 h, apoi se începe percolarea. Viteza de percolare trebuie astfel reglată încît în 24 h să se obțină 1,5 g soluție extractivă pentru fiecare gram de produs vegetal. Pe toată perioada extracției produsul vegetal trebuie să fie acoperit cu solvent. Percolarea se efectuează pînă se obține masa de tinctură prevăzută în monografia respectivă, se lasă în repaus la temperatura de 5 – 10 °C timp de 6 zile și se filtrează.

Pe o probă filtrată se dozează conținutul în principii active și, dacă este cazul, se diluează cu solventul respectiv la concentrația prevăzută.

Descriere. Tincturile sînt lichide limpezi, colorate, cu mirosul și gustul caracteristice componentelor produsului vegetal din care s-au preparat și solventului folosit la extracție. Prin diluare cu apă, unele tincturi devin opalescente sau se tulbură.

Fer. Cel mult 0,001%.

3 g tinctură se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

1 g tinctură se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Alcool. Se determină conform prevederilor de la „Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice” (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. 10 g tinctură se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o fiolă de cîntărire, cu diametrul de 4 cm și înălțimea de 2 cm, în prealabil cîntărită, se usucă la 105 °C timp de 3 h, se cîntărește și se raportează la 100 g tinctură.

Conservare. În recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină.

Tincturile a căror masă este mai mare de 250 g se conservă la temperaturi cuprinse între 8 °C și 15 °C.

Observație. Dacă prin păstrare tincturile formează sedimente se folosește lichidul decantat cu condiția ca acesta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

TINCTURA ANTICHLERINA

Tinctură anticolerina

Sinonim: tinctură Davilla

Tinctura anticolerina trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 0,15% și cel mult 0,19% morfină anhidră ($C_{17}H_{19}NO_3$) și cel puțin 5,8% V/m ulei volatil.

Preparare

<i>Tinctura opii</i>	17 g
<i>Extractum Frangulae fluidum</i>	3,4 g
<i>Cinnamomi aetheroleum</i>	1 g
<i>Menthae aetheroleum</i>	5 g
<i>Acidum hydrochloricum dilutum</i>	1 g
<i>Alcoholum</i>	q.s. ad 100 g

Se amestecă și după 48 h se filtrează.

Descriere. Lichid limpede, roșu-brun, cu miros aromat și gust amar-azător.

Identificare. La 1 ml tinctură se adaugă 5 ml apă acidulată cu 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 5 ml eter (R) și se agită, într-o pîlnie de separare. După separarea straturilor, stratul apos se aduce într-o altă pîlnie de separare, iar stratul eteric se agită cu 3 ml amoniac 100 g/l (R); stratul amoniacal se colorează în roșu. Stratul apos din cealaltă pîlnie de separare se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R) pînă la pH 8,0 – 9,0 și se agită cu 5 ml eter (R). După separarea straturilor, stratul eteric se aduce într-o capsulă de porțelan și se evaporă la sicitate pe baia de apă la aproximativ 45 °C. Reziduul se dizolvă în 2 ml apă și 0,2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R) și 0,05 ml hexacianoferat (III) de potasiu 50 g/l (R); apare o colorație albastru-verzuie, iar în timp se depune un precipitat albastru.

Alcool. Cel puțin 65,0% (IX.C.18).

Dozare. *Morfină.* 6 g tinctură se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o capsulă de porțelan. Reziduul se dizolvă în 2 ml apă; se adaugă 1 g hidroxid de calciu (R) și se triturează continuu timp de 15 min. Se adaugă 10 ml apă, se triturează des timp de 30 min, apoi se filtrează într-o pîlnie de separare. Capsula și filtrul se spală de patru ori cu câte 3 ml apă care se filtrează în aceeași pîlnie de separare. Soluțiile apoase reunite se agită cu 20 ml cloroform (R). Stratul cloroformic separat se aduce într-o altă pîlnie de separare și se spală de două ori cu câte 5 ml hidroxid de calciu-soluție (R) care se adaugă la soluția apoasă din prima pîlnie de separare. În soluțiile apoase reunite se dizolvă 1 g sulfat de amoniu (R) și se agită de două ori, timp de câte 5 min, cu câte 15 ml benzen (R) care se îndepărtează. Soluția apoasă se agită de trei ori, timp de câte

15 min, cu un amestec de alcool (R) și cloroform (R), folosind la prima extracție 30 ml alcool și 30 ml cloroform, iar la a doua și la a treia extracție câte 15 ml alcool și 30 ml cloroform. Soluțiile alcool-cloroformice reunite într-o altă pîlnie de separare se spală cu un amestec format din 10 ml apă și 5 ml alcool (R). După 15 min, soluția alcool-cloroformică se separă și se distilează pe baia de apă pînă la sicitate, îndepărțind urmele de solvent cu ajutorul unui curent de aer. Reziduul se dizolvă în 10,0 ml acid clorhidric 10 g/l (R), se filtrează într-un balon cotat și se completează cu același solvent la 50 ml (soluția extractivă). La 3,0 ml soluție extractivă se adaugă 1 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 4 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l, se agită și se lasă în repaus timp de 15 min; se adaugă 4 ml amoniac 100 g/l (R) și se agită (soluția-probă). După 5 min se determină absorbanta soluției la 470 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție obținută, în aceleași condiții cu soluția-probă, din 3,0 ml soluție extractivă, 1 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 8 ml apă.

Concentrația în morfină anhidră a probei de analizat se calculează cu ajutorul unei curbe-etalon, stabilite în paralel și în aceleași condiții cu soluția-probă, luînd în lucru: 1,0; 2,0; 3,0 și 4,0 ml clorhidrat de morfină soluție-etalon, soluția B (R), acid clorhidric 10 g/l (R) pînă la 4 ml, 4 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 4 ml amoniac 100 g/l (R); se folosește ca lichid de compensare o soluție obținută din 4 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 8 ml apă.

Ulei volatil. La 10 g tinctură se adaugă 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 60 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R), într-un balon Cassia, se agită timp de 5 min și se lasă în repaus timp de 2 h. Se adaugă clorură de sodiu-soluție saturată (R) pînă cînd uleiul volatil aflat deasupra soluției apoase trece în gîtul gradat al balonului. Se lasă în repaus timp de 15 min, se citește volumul uleiului volatil și se raportează la 100 g tinctură.

Conservare. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antidiareic; antispastic; analgezic.

TINCTURA AURANTII PERICARPII

Tinctură de coajă de portocale

Tinctura de coajă de portocale trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Preparare

<i>Aurantii pericarpium</i> (III)	20 g
<i>Alcoholum dilutum</i>	q.s.

Se prepară prin macerare, conform prevederilor de la *Tincturae*, astfel încît să se obțină 100 g tinctură.

Descriere. Lichid limpede, galben-brun, cu miros plăcut caracteristic și gust slab amar, aromat.

Identificare. La 0,2 ml tinctură se adaugă 0,8 ml alcool (R) și 0,2 ml clorură de aluminiu 25 g/l (R); apare o colorație galbenă, puternic fluorescentă în lumina ultravioletă.

Alcool. Cel puțin 55,0% (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 4,5%.

Se procedează conform prevederilor de la *Tincturae*.

TINCTURA BALSAMI TOLUTANI

Tinctură de balsam de Tolu

Tinctura de balsam de Tolu trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Preparare

Balsamum tolutanum

Alcoholum

20 g

q.s.

Balsamul de Tolu se lasă în contact cu 80 g alcool (R) timp de 10 zile, agitând din când în când; se filtrează și se completează cu alcool (R) astfel încât să se obțină 100 g tinctură.

Descriere. Lichid limpede, roșu-brun, cu miros și gust aromat, caracteristic și reacție acidă.

Identificare

— 1 ml tinctură se diluează cu 5 ml alcool (R) și se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde.

— 5 ml tinctură se evaporă la sicitate pe baia de apă. Peste reziduu se adaugă 10 ml apă, se încălzește la fierbere și se filtrează. La filtrat se adaugă 1 ml permanganat de potasiu 50 g/l (R); se percepe un miros caracteristic de migdale amare.

Alcool. Cel puțin 70,0%.

30 g tinctură se amestecă cu 300 ml apă și se distilează pînă cînd se obțin aproximativ 200 ml distilat hidroalcoolic. În distilat se dizolvă 20 g clorură de sodiu (R). Soluția se aduce într-o pîlnie de separare și se agită de patru ori cu cîte 50 ml eter de petrol (R). Extractele eterice reunite se agită cu 25 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R). Soluțiile apoase reunite se aduc într-un balon de distilare și se distilează pînă cînd se obțin aproximativ 80 ml distilat hidroalcoolic. În continuare, se procedează conform prevederilor de la „Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice” (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 15,0%.

Se procedează conform prevederilor de la *Tincturae*.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Expectorant; antispastic; dezinfectant al căilor respiratorii.

TINCTURA BELLADONNAE

Tinctură de mătrăgună

Sinonim: tinctură de beladonă

Tinctura de mătrăgună trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 0,027% și cel mult 0,033% alcaloizi totali exprimați în hiosciamină (C₁₇H₂₃NO₃).

Preparare

Belladonnae folium (V)

10 g

Acidum hydrochloricum 100 g/l

q.s.

Alcoholum dilutum

q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Tincturae*, cu alcool diluat (R) care conține 10 g/l acid clorhidric 100 g/l (R), astfel încît să se obțină 90 g tinctură. Se dozează alcaloizii totali și dacă este necesar, tinctura se diluează cu alcool diluat (R) la concentrația prevăzută.

Descriere. Lichid limpede, brun-verzui, cu miros caracteristic și gust amar (toxic).

Identificare

— 6 ml tinctură se evaporă la sicitate pe baia de apă; la reziduu se adaugă 10 ml acid sulfuric 0,05 mol/l, se agită pînă la dizolvare și se filtrează într-o pîlnie de separare. La filtrat se adaugă 1 ml amoniac concentrat (R) și 10 ml eter (R) și se agită. Stratul eteric separat se aduce într-o capsulă de porțelan și se evaporă la sicitate pe baia de apă. Reziduuul se dizolvă în 0,15 ml acid nitric fumans (R) și se evaporă la sicitate pe baia de apă. După răcire, reziduuul se dizolvă în 2 ml acetonă (R) și se adaugă 0,05 ml hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R); apare o colorație violetă.

— 10 ml tinctură se evaporă pe baia de apă pînă la un volum de aproximativ 5 ml, se diluează cu 10 ml apă și se agită cu 10 ml clorofom (R), într-o pîlnie de separare. Soluția cloroformică separată se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o capsulă de porțelan. Reziduuul se dizolvă în 10 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,05 ml amoniac concentrat (R); soluția prezintă fluorescență albastru-deschis în lumina ultravioletă la 366 nm.

Alcool. Cel puțin 5,0% (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 1,0%.

Se procedează conform prevederilor de la *Tincturae*.

Dozare. 50 g tinctură se concentrează pe baia de apă pînă la o masă de aproximativ 5 g, într-un balon cu dop rotat. După răcire se adaugă 100 ml eter (R) și 1 ml amoniac concentrat (R) și se agită energic timp de 15 min. Se adaugă 1 g tragacanta (R) și se agită energic. Conținutul balonului se filtrează prin vată. 80 ml filtrat (40 g tinctură) se distilează în baia de apă la aproximativ 45 °C, pînă la siccitate. Balonul cu reziduu se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 1 h. După răcire, reziduu se dizolvă în 3 ml alcool (R) în prealabil neutralizat, se adaugă 10,0 ml acid sulfuric 0,01 mol/l, 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită și 0,05 ml roșu de metil-soluție (I) și excesul de acid sulfuric 0,01 mol/l se titrează cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l pînă la colorație galbenă.

1 ml acid sulfuric 0,01 mol/l corespunde la 0,00578 g $C_{17}H_{23}NO_3$.

Conservare. *Separandum*.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Anticolinergic, folosit ca anti-spastic.

TINCTURA EUCALYPTI

Tinctură de eucalipt

Tinctura de eucalipt trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Preparare

Eucalypti folium (III)

Alcoholum dilutum

20 g

q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Tincturae*, astfel încît să se obțină 100 g tinctură.

Descriere. Lichid limpede, brun sau verde-brun, cu miros caracteristic și gust amar.

Identificare

Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: toluen (R)-acetat de etil (R) (90:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: tinctură de eucalipt;

Soluția b: 1,8-cineol (s.r.) 0,4% V/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a;

b: 10 μl soluție b (0,04 μl 1,8-cineol-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea developantului, se pulverizează uniform cu anisaldehydă-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei, apoi în lumina ultravioletă la 366 nm.

Pe cromatograma examinată la lumina zilei, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată de culoare violacee sau brun-violacee, cu același R_f de aproximativ 0,65, cu al petei 1,8-cineolului (s.r.), din dreptul punctului *b*; această pată prezintă pe cromatograma examinată în lumina ultravioletă la 366 nm o fluorescență brun-roșcată.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, mai pot să apară și alte pete.

— 1 ml tinctură se dizolvă în 9 ml alcool diluat (R) și 200 ml apă. La 10 ml din această soluție se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație albastră.

Alcool. Cel puțin 54,0% (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 2,3%.

Se procedează conform prevederilor de la *Tincturae*.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Antiseptic al căilor respiratorii; expectorant.

TINCTURA GENTIANAE

Tinctură de ghințură

Sinonim: tinctură de gențiană

Tinctura de ghințură trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Preparare

Gentianae radix (III)

Alcoholum dilutum

20 g

q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Tincturae*, astfel încît să se obțină 100 g tinctură.

Descriere. Lichid limpede, galben pînă la roșu-brun, cu miros aromat, caracteristic și gust amar.

Identificare

— Tinctura prezintă fluorescență galbenă în lumina ultravioletă.
— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: toluen (R)-acetat de etil (R) (75:25).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică, într-un punct, 20 μ l tinctură.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate și se usucă la aer. După evaporarea dezvoltantului, se pulverizează uniform cu vanilină-soluție (R), se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 5 min și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă trebuie să apară mai multe pete, de culoare albastră, violetă, albastru-violeace, cenușie sau roz, cu valori Rf diferite și o pată de culoare portocalie, cu Rf de aproximativ 0,50 (gentizina).

— La 1 ml tinctură se adaugă 0,5 ml acid clorhidric (R); apare o colorație roșu-brună. La adăugarea unui fragment de magneziu (R), colorația soluției devine portocalie.

Alcool. Cel puțin 54,0% (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 4,5%.

Se procedează conform prevederilor de la *Tincturac*.

Indice de amăreală. Cel puțin 2 000 (IX.D.6).

Soluția 1 (1:1 000). 1,0 g tinctură se diluează cu apă potabilă la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Soluția 2 (1:2 000). 50,0 ml soluție 1 se diluează cu apă potabilă la 100 ml, într-un balon cotat.

Dacă gustul amar al soluției 2 este perceput de verificator, din această soluție se efectuează diluțiile prevăzute.

Dacă gustul amar al soluției 2 este perceput de verificator, dar dacă la niciuna din diluțiile efectuate în continuare verificatorul nu percepe gustul amar, C = 2 000.

Dacă verificatorul nu percepe gustul amar al soluției 2, diluțiile prevăzute se efectuează din soluția 1.

Dacă gustul amar al soluției 1 este perceput de verificator, dar dacă la niciuna din diluțiile efectuate în continuare acesta nu percepe gustul amar, C = 1 000.

Dacă gustul amar al soluției 1 nu este perceput de verificator, pentru determinarea indicelui de amăreală se ia în lucru o soluție mai concentrată (de ex. 1:500); dacă la determinarea indicelui de amăreală pe diluțiile efectuate din soluția 2, verificatorul percepe gustul amar de la prima diluție (eprubeta nr. 1), determinarea se efectuează pornind de la o soluție mai diluată (de ex. 1:4 000).

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Tonic amar.

TINCTURA MENTHAЕ**Tinctură de izmă bună**

Sinonim: tinctură de mentă

Tinctura de izmă bună trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturac“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 5,0% V/m ulei volatil.

Preparare

Menthae folium (III)

Menthae aetheroleum

Alcoholum 90°

5 g

5 g

q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Tincturac*, astfel încât să se obțină 100 g tinctură.

Descriere. Lichid limpede, verde, cu miros și gust de mentă.

La diluare cu 3 ml apă se formează o emulsie alb-gălbuie.

Alcool. Cel puțin 75,0% (IX.C.18).

Dozare. La 10 g tinctură se adaugă 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 60 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R), într-un balon Cassia; se agită timp de 5 min și se lasă în repaus timp de 2 h. Se adaugă clorură de sodiu-soluție saturată (R) până când uleiul volatil aflat deasupra soluției apoase trece în gîtul gradat al balonului. Se lasă în repaus timp de 15 min, se citește volumul uleiului volatil și se raportează la 100 g tinctură.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Stomahic; antispastic; aromatizant.

TINCTURA OPII**Tinctură de opiu**

Tinctura de opiu trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturac“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 0,95% și cel mult 1,05% morfină anhidră (C₁₇H₁₉NO₃).

Preparare

Opium pulveratum

Acidum phosphoricum 500 g/l

Alcoholum dilutum

11,4 g

0,17 g

q.s.

Se prepară prin macerare repetată, conform prevederilor de la *Tincturac*, astfel încât să se obțină 100 g tinctură. Umectarea și prima macerare

se efectuează cu o porțiune de 40 g alcool diluat (R) acidulat cu 0,17 g acid fosforic (R) 500 g/l. La macerările ulterioare se folosește numai alcool diluat (R).

Descriere. Lichid limpede, brun-închis, cu miros caracteristic și gust amar; se amestecă cu apa, formînd soluții opalescente.

Identificare

— 1 ml tinctură se diluează cu 9 ml apă acidulată cu 0,1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se agită cu 10 ml eter (R). După separarea straturilor, la 5 ml soluție apoasă se adaugă 0,05 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație roșu-cărămizie. Se adaugă 0,1 ml hexacianoferrat (III) de potasiu 50 g/l (R); apare o colorație albastru-verzuie, iar în timp se depune un precipitat albastru.

— 0,2 ml tinctură se diluează cu 4 ml apă și se agită, timp de 10 min, cu 8 ml amestec format din 6 ml cloroform (R) și 2 ml 2-propanol (R) și cu 2 ml hidrogenocarbonat de sodiu (R) 40 g/l. Soluția cloroform-propionică separată se evaporă pe baia de apă, pînă la îndepărtarea solvenților; la reziduu se adaugă 0,05 ml dintr-un amestec format din 0,05 ml formaldehidă (R) și 1 ml acid sulfuric (R); apare o colorație violetă.

Alcool. Cel puțin 55,0% (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 4,75%.

Se procedează conform prevederilor de la monografia *Tincturae*.

Dozare. 1 g tinctură se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o capsulă de porțelan; se adaugă 1 g hidroxid de calciu (R) și se triturează continuu timp de 15 min. Se adaugă 10 ml apă și după aceea se triturează des timp de 30 min; se filtrează într-o pîlnie de separare. Capsula și filtrul se spală de patru ori cu cîte 3 ml apă care se filtrează în aceeași pîlnie de separare. Soluțiile apoase reunite se agită cu 20 ml cloroform (R). Stratul cloroformic separat se aduce într-o altă pîlnie de separare și se spală de două ori cu cîte 5 ml hidroxid de calciu-soluție (R) care se adaugă la soluția apoasă din prima pîlnie de separare. În soluțiile apoase reunite se dizolvă 1 g sulfat de amoniu (R) și se agită de două ori, timp de 5 min, cu cîte 15 ml benzen (R) care se îndepărtează. Soluția apoasă se agită de trei ori, timp de cîte 15 min, cu un amestec de alcool (R) și cloroform (R), folosind la prima extracție 30 ml alcool și 30 ml cloroform, iar la a doua și la a treia extracție cîte 15 ml alcool și 30 ml cloroform. Soluțiile alcool-cloroformice reunite într-o altă pîlnie de separare se spală cu un amestec format din 10 ml apă și 5 ml alcool (R). După 15 min, soluția alcool-cloroformică se separă și se distilează pe baia de apă pînă la sicitate, îndepărtînd urmele de solvent cu ajutorul unui curent de aer. Reziduu se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 10 g/l (R), se filtrează într-un balon cotat și se completează cu același solvent la 50 ml (soluția extractivă). La 3,0 ml soluție extractivă se adaugă 1 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 4 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l, se agită și se lasă în repaus timp de 15 min; se adaugă 4 ml amoniac 100 g/l (R) și se agită (soluția-probă). După 5 min se determină absorbanta soluției la 470 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție

obținută în aceleași condiții cu soluția-probă, din 3,0 ml soluție extractivă, 1 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 8 ml apă.

Concentrația în morfină anhidră a probei de analizat se calculează cu ajutorul unei curbe-etalon stabilite în paralel și în aceleași condiții cu soluția-probă, luînd în lucru: 1,0; 2,0; 3,0 și 4,0 ml clorhidrat de morfină soluție-etalon, soluția B (R), acid clorhidric 10 g/l (R) pînă la 4 ml, 4 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și 4 ml amoniac 100 g/l (R); se folosește ca lichid de compensare o soluție obținută din 4 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și 8 ml apă.

Conservare. *Venenum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antispastic; analgezic.

TINCTURA RATANHIAE

Tinctură de ratania

Tinctura de ratania trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 2,0% taninuri.

Preparare

Ratanhiae radix (IV)

20 g

Alcoholum dilutum

q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Tincturae*, astfel încît să se obțină 100 g tinctură.

Descriere. Lichid limpede, roșu-brun, cu miros caracteristic și gust astringent.

Identificare. 0,5 ml tinctură se diluează cu 10 ml apă; se adaugă 0,15 ml clorură de fer (III) 30 g/l (R); apare o colorație verde-închis.

Alcool. Cel mult 54,0% (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. Cel puțin 4,0%.

Se procedează conform prevederilor de la *Tincturae*.

Dozare. 3,75 g tinctură se diluează cu 150 ml apă și se completează cu același solvent la 250 ml, într-un balon cotat. În continuare, se procedează conform prevederilor de la „Dozarea taninurilor din produsele vegetale” (IX.D.9).

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Astringent; antidiareic.

TINCTURA VALERIANAE

Tinctură de odolean

Sinonim: tinctură de valeriană

Tinctura de odolean trebuie să corespundă prevederilor de la „Tincturae” și următoarelor prevederi:

Preparare

Valerianae rhizoma cum radicibus (IV) 20 g
Alcoholum dilutum q.s.

Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la *Tincturae*, astfel încât să se obțină 100 g tinctură.

Descriere. Lichid limpede, roșu-brun, cu miros și gust caracteristic și reacție slab acidă.

Identificare. 2 ml tinctură se diluează cu 8 ml apă și se filtrează. La filtrat se adaugă 2 ml rezorcinol în acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere timp de 3 min; apare o colorație roșu-vișinie.

Alcool. Cel puțin 52,5% (IX.C.18).

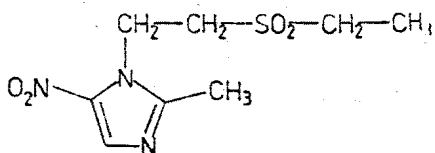
Reziduu prin evaporare. Cel puțin 4,5%.

Se procedează conform prevederilor de la *Tincturae*.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ.

TINIDAZOLUM

Tinidazol



$C_8H_{13}N_3O_4S$

M_r 247,3

Tinidazolul este 1-[2-(etilsulfonil)etil]-2-metil-5-nitro-1H-imidazol. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% $C_8H_{13}N_3O_4S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în cloroform și metanol, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu tinidazol (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în metanol (R) prezintă un maxim la 310 nm (IX.C.24.1).

— La 10 mg tinidazol se adaugă 10 mg zinc pulbere (R), 1 ml apă și 0,25 ml acid clorhidric (R); se încălzește în baia de apă timp de 5 min, se răcește, se adaugă 0,5 ml nitrit de sodiu-soluție (R), 0,1 g acid sulfamic (R) și se agită pentru distrugerea excesului de nitrit. Se adaugă 0,5 ml dintr-un amestec format din 0,5 ml 2-naftol-soluție (R) și 2 ml hidroxid de sodiu (R) 200 g/l; apare o colorație roșu-brună.

Punct de topire: 126 — 128 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția 1,0% m/V în metanol (R) trebuie să fie limpede (IX.C.2).

pH = 6,0 — 7,0 (suspensie 1,0% m/V) (IX.C.22).

Fer. 0,5 g tinidazol se calcinează cu acid sulfuric (R); reziduul prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitei de fer în substanțe organice” (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru fer.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: acetat de etil (R)-diethylamină (R) (95 : 5).

Soluții de aplicat:

Soluția a: tinidazol 5,0% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R);

Soluția b: tinidazol 0,0250% m/V într-un amestec de volume egale de cloroform (R) și metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (500 μg tinidazol);

b: 10 μl soluție b (2,5 μg tinidazol).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer, apoi se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare tinidazolului, mai apar și alte pete, suma acestora

nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g tinidazol se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g tinidazol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g tinidazol se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, dacă este necesar, în 30 ml acid acetic anhidru (R) și se titrează potențimetric cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru, folosind electrozi de sticlă și calomel saturat (IX.C.23).

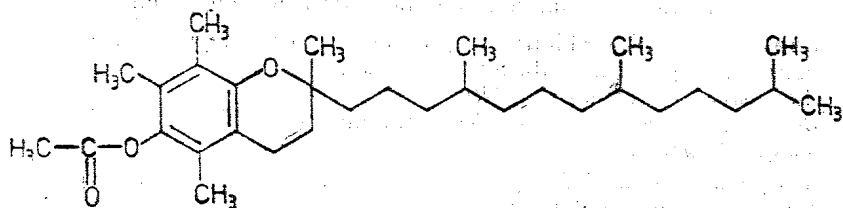
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,02473 g C₂₇H₄₆O₂.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină, de umiditate și de căldură.

Ațiune farmacologică și întrebuințări. Chimioterapic antitricomonazic și antilambliazic; folosit în infecții cu germeni anaerobi.

α -TOCOPHEROLI ACETAS

Acetat de α -tocoferol



C₂₇H₄₆O₂

M_r 472,8

Sinonim: vitamina E

Acetatul de α -tocoferol este acetat de 2, 5, 7, 8-tetrametil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-croman-6-il racemic. Conține cel puțin 96,0% și cel mult 102,0%.

Descriere. Lichid uleios, viscos, limpede, galben-verzui, fără miros (IX.B); fotosensibil.

Solubilitate. Ușor solubil în acetonă, alcool absolut, cloroform, eter, uleiuri grase, parafină lichidă, solubil în alcool, practic insolubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în alcool absolut (R) prezintă un maxim la 284 nm, un umăr la 278 nm și un minim la 254 nm (IX.C.24.1).

— 25 mg acetat de α -tocoferol se dizolvă în 25 ml alcool absolut (R). 10 ml din această soluție se aduc într-un balon de distilare și se adaugă 1 ml acid nitric (R); se încălzește la reflux, pe baia de apă, ferit de lumină, timp de 30 min, se răcește și se filtrează. Soluția prezintă un maxim la 454 nm.

— Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel HF₂₅₄ (R).

Developant: eter (R)-ciclohexan (R) (20:80).

Soluții de aplicat:

Soluția a: acetat de α -tocoferol 0,5% m/V în ciclohexan (R);

Soluția b: 10 mg acetat de α -tocoferol se dizolvă în 2 ml amestec format din acid sulfuric (R)-alcool absolut (R) (20:75) și se încălzește pe baia de apă, ferit de lumină, timp de 5 min. După răcire se adaugă 2 ml apă, 2 ml ciclohexan (R) și se agită timp de 1 min. Se folosește stratul superior;

Soluția c: acetat de α -tocoferol (s.r.) 0,5% m/V în ciclohexan (R);

Soluția d: 10 mg acetat de α -tocoferol (s.r.) se prelucrează conform prevederilor de la soluția b.

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a*, *b*, *c* și *d*: se aplică soluțiile:

a: 10 μ l soluție a (50 μ g acetat de α -tocoferol);

b: 10 μ l soluție b (50 μ g acetat de α -tocoferol);

c: 10 μ l soluție c (50 μ g acetat de α -tocoferol-s.r.);

d: 10 μ l soluție d (50 μ g acetat de α -tocoferol-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata corespunzătoare acetatului de α -tocoferol (s.r.) din dreptul punctului *c*.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului *b*, trebuie să apară două pete asemănătoare cu petele respective din dreptul punctului *d*: o pată cu R_f mare, corespunzătoare acetatului de α -tocoferol și o pată cu R_f mai mic, corespunzătoare α -tocoferolului.

Placa cromatografică se pulverizează uniform cu un amestec format din acid clorhidric (R), clorură de fer (III) (R) 2,5 g/l în alcool (R) și clorhidrat de 1,10-fenantrolină (R) 10 g/l în alcool (R) (10:40:10). Petele corespunzătoare α -tocoferolului din dreptul punctelor *c* și *d* se colorează în galben-portocaliu.

Densitate relativă: $d_{20}^{20} = 0,9520 - 0,9660$ (IX.C.3).

Indice de aciditate. Cel mult 2,0.

2,0 g acetat de α -tocoferol se prelucrează conform prevederilor de la „Indice de aciditate” (IX.C.5.1).

Indice de refracție: $n_D^{20} = 1,495 - 1,498$ (IX.C.5.6).

Absorbția luminii. 0,15 g acetat de α -tocoferol se dizolvă în alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotate. 10,0 ml din această soluție se diluează cu alcool absolut (R) la 100 ml, într-un balon cotate (soluția a).

20,0 ml soluție „a” se diluează cu alcool absolut (R) la 50 ml, într-un balon cotate (soluția b).

Se determină absorbanta soluției „a” la 284 nm; absorbanta specifică trebuie să fie de cel puțin 42,0 și de cel mult 45,0.

Se determină absorbanta soluției „b” la 254 nm; absorbanta specifică trebuie să fie de cel puțin 7,0 și de cel mult 9,0.

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

α -Tocoferol liber. Cel mult 1,0%.

1,0 g acetat de α -tocoferol se dizolvă în alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate. La 20 ml din această soluție se adaugă 0,2 ml difenilamină (R) și se titrează repede (aproximativ 1,25 ml/s) cu sulfat de ceriu (IV) 0,01 mol/l până la colorație albastru-violetă, care trebuie să persiste timp de cel puțin 10 s.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml sulfat de ceriu (IV) 0,01 mol/l corespunde la 0,002154 g $C_{29}H_{50}O_2$.

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g acetat de α -tocoferol se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g acetat de α -tocoferol se aduc într-un balon de distilare, se adaugă 10 ml alcool absolut (R) și 10 ml amestec format din alcool absolut (R) și acid sulfuric (R) (75:20). Se încălzește pe baia de apă, la reflux, timp de 2 h, ferit de lumină. Se răcește, se aduce soluția într-un balon cotate și se completează la 50 ml cu alcool absolut (R). 20 ml din această soluție se aduc într-un flacon, se adaugă 20 ml alcool absolut (R), 10 ml apă și 0,2 ml difenilamină (R). Se titrează repede (aproximativ 1,25 ml/s) cu sulfat de ceriu (IV) 0,01 mol/l până la colorație albastru-violetă, care trebuie să persiste cel puțin 10 s.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

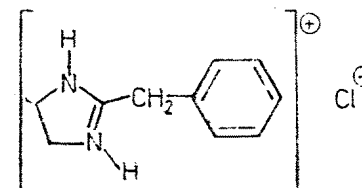
1 ml sulfat de ceriu (IV) 0,01 mol/l corespunde la 0,002364 g $C_{31}H_{52}O_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Folosit în tratamentul hipovitaminozei E.

TOLAZOLINI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de tolazolină



$C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$

M_r 196,7

Clorhidratul de tolazolină este clorhidrat de 2-benzil-2-imidazolină. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în alcool și apă, ușor solubil în clorform, practic insolubil în acetonă și eter (IX.C.1).

Soluția A. 2,0 g clorhidrat de tolazolină se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

— 5 ml soluție A se agită cu 0,3 ml pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție (R), 0,5 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și 1 g hidrogenocarbonat de sodiu (R); apare o colorație violetă.

— La 4 ml soluție A se adaugă 10 ml acid picric 10 g/l (R) și 0,05 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); se formează un precipitat cristalin, galben, care, după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C, se topește la 144 – 149 °C.

— 1 ml soluție A se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 172 – 176 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 5 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.2).

pH = 5,0 – 7,0 (soluția A) (IX.C.22).

Amoniac, săruri de amoniu. 5 ml soluție A se încălzesc la fierbere cu 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); vaporii degajați nu trebuie să albăstrească hîrtia de turnesol roșie (I).

Arsen. 5 ml soluție A nu trebuie să dea reacția cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Metale grele. Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13), nu trebuie să dea reacția pentru metale grele.

Sulfati. Cel mult 0,02%.

10 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g clorhidrat de tolazololină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g clorhidrat de tolazololină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,2 g clorhidrat de tolazololină se dizolvă în 20 ml clorform (R), se adaugă 5 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,1 ml tropeolină 00 în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

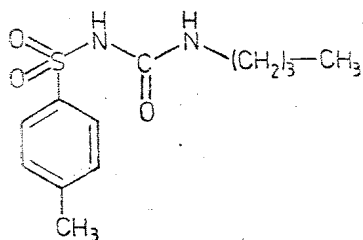
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,01967 g $C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiadrenergic, folosit ca vasodilatator periferic.

TOLBUTAMIDUM

Tolbutamidă



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$

M_r 270,3

Tolbutamida este 1-butil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl] uree. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubilă în acetonă, solubilă în alcool și clorofom, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi minerali diluați și în soluții de hidroxizi alcalini.

Soluția A. 1,0 g tolbutamidă se agită, timp de 5 min, cu 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează; soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Identificare

— La 0,2 g tolbutamidă se adaugă 2 ml acid sulfuric (R) și 6 ml apă și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 30 min. După răcire se formează un precipitat, care, după separare, spălare cu apă și uscare la 105 °C se topește la 135 — 138 °C.

— 0,1 g tolbutamidă se amestecă cu 0,5 g carbonat de sodiu anhidru (R) și se încălzește pînă la topire; se degajează vaporii care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I). După calcinare, la reziduu se adaugă 3 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Punct de topire: 126— 130 °C (IX.C.10).

Aciditate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Toluensulfonamidă. 0,2 g tolbutamidă se dizolvă în 10 ml amoniac 100 g/l (R); soluția trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă (IX.C.2).

Pierdere prin uscare. Cel mult 0,5%.

0,5 g tolbutamidă se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g tolbutamidă se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g tolbutamidă se dizolvă în 20 ml acetonă (R) neutralizată la fenoltaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02703 g $C_{12}H_{18}N_2O_3S$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antidiabetic oral.

TRAGACANTHA

Tragacantă

Sinonim: gumă tragacanta

Produs întărit la aer, obținut prin exsudația naturală sau provocată prin incizia ramurilor și a trunchiului unor specii de *Astragalus* (*Fabaceae*).

Descriere. Fragmente turtite, vermiculare, adesea încovoiate în formă de seceră sau de plăci neregulate, lungi pînă la 7 cm și late pînă la 2 cm, cu striații curbe sau ondulate, concentrice, de culoare albă sau alb-gălbuie. Fără miros, gust mucilaginos (IX.B).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală, ținută în glicerol (R) timp de 5 — 10 min și spălată cu apă, prezintă numeroase membrane celulare groase, stratificate, care includ granule de amidon simple sau asociate. Granulele de amidon sînt, în majoritatea cazurilor, rotunde, cu diametrul de 6 — 10 μm, mai rar pînă la 20 μm.

Pulberea, de culoare albă sau alb-gălbuie, prezintă numeroase fragmente de membrană mucilaginoasă și granule de amidon izolate sau în grupuri, al căror diametru trebuie să fie de cel mult 20 μm (IX.D.2; IX.D.3).

Solubilitate. Parțial solubilă în apă, cu care se îmbibă formînd un gel cu reacție acidă, practic insolubilă în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 0,5 g pulbere de tragacanta se agită energic cu 100 ml apă și se lasă în repaus timp de 24 h; se obține un lichid mucilaginos.

Identificare

— La 10 ml soluție A se adaugă 2 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (R); se formează un precipitat.

— 10 ml soluție A se filtrează și la reziduul de pe filtru se adaugă 0,05 ml iod 0,05 mol/l; apar puncte colorate în albastru.

— 1 g pulbere de tragacanta se triturează într-un mojar cu 2 ml alcool (R); se agită energic de două ori cu cîte 10 ml apă; se formează o masă gelatinoasă care, după 15 min, nu trebuie să curgă la înclinarea mojarului; după adăugarea a 30 ml apă, masa trebuie să curgă.

Amidon, dextrină. Pulberea de tragacanta examinată la microscop trebuie să prezinte granule de amidon cu diametrul de cel mult 20 μm (IX.D.2).

— 2,0 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,05 ml iod 0,05 mol/l; nu trebuie să apară o colorație roșie sau albastră.

Gumă arabică. 2,0 ml soluție A se diluează cu apă la 10 ml și se filtrează. La filtrat se adaugă 0,5 ml benzidină în alcool (R) și 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R). Se agită și se lasă în repaus timp de 3 h; nu trebuie să apară o colorație albastră.

Gumă de Sterculia (tragacanta de India). Pulberea de tragacanta nu trebuie să prezinte un miros de acid acetic.

— 1,0 g pulbere de tragacanta se agită cu 20 ml apă, se adaugă 5 ml acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să apară o colorație roșie.

Gumă Karaya. 1,0 g pulbere de tragacanta se agită cu 20 ml apă și se fierbe pînă la formarea unui mucilag. Se adaugă 5 ml acid clorhidric (R) și amestecul se fierbe timp de 5 min; nu trebuie să apară o colorație roz sau roșie.

Părți din aceleași plante. Cel mult 0,8% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 0,2%* (IX.D.4).

Cenușă. Cel mult 4,0%.

1 g pulbere de tragacanta se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 0,5% (IX.C.17).

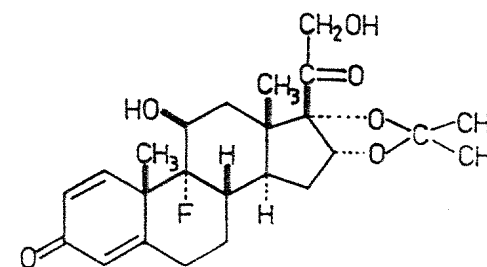
Contaminare microbială. Tragacanta nu trebuie să conțină *Escherichia coli* și *Salmonella sp.* (IX.F.3).

Conservare. În recipiente închise etanș, ferit de lumină.

Observație. Uscarea în vederea pulverizării trebuie să se facă la o temperatură de cel mult 50 °C.

TRIAMCINOLONI ACETONIDUM

Triamcinolonă acetomid



$C_{24}H_{31}FO_6$

M_r 434,5

Triamcinolona acetomid este 9-fluoro-11β,21-dihidroxi-16α,17-izopropilidendioxi-1,4-pregnadien-3,20-dionă. Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% $C_{24}H_{31}FO_6$ și cel puțin 4,00% și cel mult 4,75% fluor raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros sau cu miros slab și cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubilă în acetonă, cloroform și dioxan, foarte puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu triamcinolonă acetonid (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 10 mg triamcinolonă acetonid se dizolvă în 2 ml acid sulfuric (*R*); în timp soluția se colorează în galben. După adăugarea de 2 ml apă soluția se colorează în brun-deschis, iar în lumina ultravioletă se observă o fluorescență galben-verzuie.

— 10 mg triamcinolonă acetonid se dizolvă în 1 ml alcool (*R*), se adaugă 1 mg albastru de tetrazoliu (*R*) și 1 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l; apare o colorație roz, care se intensifică.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ până la $+107^\circ$ (1% m/V în dioxan *R*; dizolvare prin încălzire; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. Soluția de la „Putere rotatorie specifică” trebuie să fie limpede (IX.C.2).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduu de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (*R*).

Devolpant: cloroform (*R*)-acetonă (*R*) (80:20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: triamcinolonă acetonid 1,0% m/V în dioxan (*R*);

Soluția b: triamcinolonă acetonid 0,030% m/V în dioxan (*R*).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele *a* și *b*, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (50 μg triamcinolonă acetonid);

b: 5 μl soluție b (1,5 μg triamcinolonă acetonid).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu devolpant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare triamcinolonei acetonid, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,5%.

0,5 g triamcinolonă acetonid se usucă la 60 °C, în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,2%.

0,5 g triamcinolonă acetonid se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. Triamcinolonă acetonid. 50 mg triamcinolonă acetonid se dizolvă în 50 ml alcool absolut (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 1 ml soluție se diluează cu alcool absolut (*R*) la 50 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 240 nm.

$$A_1^{1\%} \text{ cm la } 240 \text{ nm} = 354.$$

Fluor. Se procedează conform prevederilor de la „Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic — Combustie în oxigen” (IX.C.21), luând în lucru 35 mg triamcinolonă acetonid și folosind ca lichid absorbant 20 ml apă și 1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. După combustie se spală dopul port-probă cu 30 ml alcool (*R*), se adaugă 1 ml acid acetic 300 g/l (*R*), 0,2 ml roșu de alizarină S-soluție (*I*) și se titrează cu nitrat de toriu (IV) 0,0025 mol/l până la colorație roz.

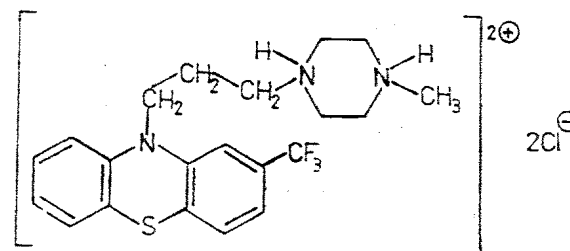
1 ml nitrat de toriu (IV) 0,0025 mol/l corespunde la 0,00019 g fluor.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate. *Separandum.*

A acțiune farmacologică și întrebuințări. Glucocorticoid, folosit ca antiinflamator și antialergic.

TRIFLUOPERAZINI DIHYDROCHLORIDUM

Diclorhidrat de trifluoperazină



$C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$

M_r 480,4

Diclorhidratul de trifluoperazină este diclorhidrat de 2-trifluorometil-10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-fenotiazină. Conține cel puțin 93,5% și cel mult 101,0% $C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros sau aproape fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu diclorhidrat de trifluoperazină (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,01 mol/l prezintă un maxim la 256 nm (IX.C.24.1).

— 7 mg diclorhidrat de trifluoperazină se prelucrează conform prevederilor de la „Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic — Combustie în bombă” (IX.C.21).

Reziduul obținut se dizolvă în 10 ml apă și soluția se filtrează. La 2 ml filtrat se adaugă 8 ml tampon acid aminoacetic-acid clorhidric pH 2,9 (*R*) și 0,5 ml nitrat de toriu (IV)-xilenoloranj-soluție (*I*); culoarea roșie a indicatorului devine galbenă.

— 3 mg diclorhidrat de trifluoperazină se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (*R*); apare o colorație slab roz. 2 ml din această soluție se încălzesc; colorația devine portocalie, apoi brună. La soluția rămasă se adaugă 0,25 ml dicromat de potasiu 0,0167 mol/l; colorația slab roz devine roșu-brună.

— 50 mg diclorhidrat de trifluoperazină se dizolvă în 5 ml apă și se adaugă 2 ml acid nitric (*R*); apare o colorație roșu-închis, care trece în slab gălbui. Se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cazeos.

Punct de topire: 239 — 243 °C (IX.C.10).

pH = 1,7 — 2,6 (2,0% m/V) (IX.C.22).

Pierdere prin uscarea. Cel mult 1,0%.

1 g diclorhidrat de trifluoperazină se usucă la 105°C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g diclorhidrat de trifluoperazină se calcinează cu acid sulfuric (*R*) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g diclorhidrat de trifluoperazină se dizolvă în 75 ml acid acetic anhidru (*R*), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (*R*), 0,3 ml galben de metanil în dioxan (*I*) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație roșu-violetă.

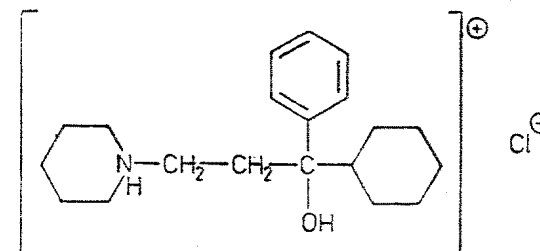
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02402 g $C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Neuroleptic; antiemetic.

TRIHXYPHENIDYLI HYDROCHLORIDUM

Clorhidrat de trihexifenidil



$C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$

M_r 337,9

Sinonim: clorhidrat de benzhexol

Clorhidratul de trihexifenidil este clorhidrat de 1-fenil-1-ciclohexil-3-piperidinopropan-1-ol. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 100,5% $C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubil în alcool și cloroform, greu solubil în apă (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu clorhidrat de trihexifenidil (*s.r.*) prin dispersie în bromură de potasiu (*R*) (IX.C.24.2).

— 0,5 g clorhidrat de trihexifenidil se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml metanol (*R*) și se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (*R*); se formează un precipitat, care, după separare și recristalizare din metanol (*R*), se topește la 114 — 115 °C.

— 2 ml din soluția de la „pH” se acidulează cu acid nitric 100 g/l (*R*) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (*R*); se formează un precipitat alb, cazeos.

pH = 5,0 — 6,0 (1% m/V, în apă; dizolvare prin încălzire) (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Piperidilpropiofenonă. 0,1 g clorhidrat de trihexifenidil se dizolvă, prin încălzire, într-un amestec format din 40 ml apă și 1 ml acid clorhidric 1 mol/l; se răcește și soluția se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml și se completează cu apă la 100 ml. Absorbanta soluției, determinată la

247 nm, folosind ca lichid de compensare un amestec de apă-acid clorhidric 1 mol/l (99:1) trebuie să fie de cel mult 0,50 (IX.C.24.1).

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g clorhidrat de trihexifenidil se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g clorhidrat de trihexifenidil se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,5 g clorhidrat de trihexifenidil se dizolvă în 30 ml acid acetic (R), se adaugă 10 ml acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R), 0,1 ml 1-naftolbenzeină în acid acetic anhidru (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan pînă la colorație verde.

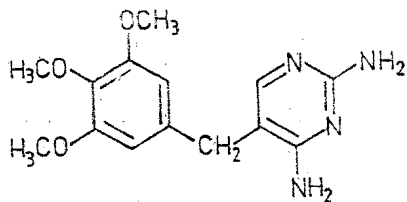
1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,03379 g $C_{26}H_{31}NO \cdot HCl$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Antiparkinsonian.

TRIMETHOPRIMUM

Trimetoprim



$C_{14}H_{15}N_5O_3$

M_r 290,3

Trimetoprimul este 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibenzil)-pirimidină. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{14}H_{15}N_5O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Puțin solubil în cloroform și metanol, foarte puțin solubil în alcool, foarte greu solubil în apă, practic insolubil în eter (IX.C.1).

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu trimetoprim (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 2 ml soluție trimetoprim 0,1% m/V în alcool (R) se diluează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l la 100 ml. Spectrul în ultraviolet al soluției obținute prezintă un maxim la 287 nm. Determinarea se efectuează folosind ca lichid de compensare o soluție de hidroxid de sodiu 0,1 mol/l care conține 2% V/V alcool (R) (IX.C.24.1).

Punct de topire: 199 — 204 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 0,20 g trimetoprim se dizolvă într-un amestec format din 5 ml cloroform (R), 4,5 ml metanol (R) și 0,5 ml apă; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,01 ml cupru-E.c., 0,025 ml cobalt-E.c., 0,06 ml fer-E.c. și acid clorhidric 10 g/l (R) la 10 ml (IX.C.2).

pH = 7,5 — 8,5.

0,20 g trimetoprim se agită timp de 1 min cu 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se filtrează (IX.C.22).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: acetat de etil (R)-metanol (R)-apă-acid formic anhidru (R) (85:10:5:2).

Soluții de aplicat:

Soluția a: trimetoprim 4,0% m/V într-un amestec format din cloroform (R), metanol (R) și apă (5:4,5:1);

Soluția b: trimetoprim 0,0160% m/V într-un amestec format din cloroform (R), metanol (R) și apă (5:4,5:1).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a (200 μg trimetoprim);

b: 5 μl soluție b (0,8 μg trimetoprim).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Placa cromatografică uscată se introduce într-un alt vas cromatografic, care conține o cuvă cu 40 ml amestec format din volume egale de permanganat de potasiu (R) 20 g/l și acid clorhidric 250 g/l (R) și se lasă timp de 20 min în contact cu vaporii de clor. Placa cromatografică se scoate și se îndepărtează excesul de clor cu ajutorul unui curent de aer rece pînă cînd o porțiune de silicagel situat sub linia de start nu se mai colorează cu 0,05 ml iodură de potasiu și amidon-soluție (R).

Placa cromatografică se pulverizează uniform cu iodură de potasiu și amidon-soluție (R) și se examinează la lumina zilei.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului *a*, pe lângă pata principală, corespunzătoare trimetoprimului, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea colorăției petei din dreptul punctului *b*.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g trimetoprim se usucă la 105 °C, în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g trimetoprim se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,4 g trimetoprim se dizolvă în 25 ml acid acetic anhidru (R), în prealabil neutralizat la galben de metanil în dioxan (I), se adaugă 5 ml dioxan (R) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație roșu-violetă.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în dioxan corespunde la 0,02903 g $C_{14}H_{18}N_4O_3$.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Chimioterapic antimicrobian.

TRYP SINUM

Tripsină

Tripsină este o enzimă proteolitică obținută din pancreas de mamifere.

Activitatea enzimatică a tripsinei este de cel puțin 27 UT^(BAEE)/mg sau de cel puțin 30 U Anson/g raportată la substanța uscată.

Descriere. Pulbere microcristalină sau amorfă, albă sau alb-gălbuie (IX.B); higroscopică.

Solubilitate. Solubilă în apă și în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) (IX.C.1).

Identificare. Spectrul în ultraviolet al soluției 0,01% m/V în acid clorhidric 0,001 mol/l prezintă un maxim la 280 nm (IX.C.24.1).

Aspectul soluției. Soluția 1% m/V în apă proaspăt fiartă și răcită trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

pH = 3,0 – 6,0 (10% m/V) (IX.C.22).

Pierdere prin uscare. Cel mult 2,0%.

0,1 g tripsină se usucă la 60 °C, pe pentoxid de fosfor (R), în vid, până la masă constantă (IX.C.15).

Contaminare microbială. Tripsina nu trebuie să conțină *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.* și *Staphylococcus aureus* (IX.F.3).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Activitatea enzimatică a tripsinei” (IX.F.7.4).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină și de umiditate.

Observație. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze activitatea enzimatică a produsului raportată la substanța uscată.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Enzimă proteolitică, folosită ca antiinflamator local.

UNGUENTA

Unguente

Unguentele sînt preparate farmaceutice semisolide destinate aplicării pe piele sau pe mucoase, în scop terapeutic sau de protecție; sînt constituite din excipienți (baze de unguent) în care se pot încorpora substanțele active.

În funcție de gradul de dispersie al substanțelor active, unguentele pot fi: unguente-soluții, unguente-emulsii, unguente-suspensii sau unguente cu mai multe faze.

Dacă faza dispersată depășește 25% din masa unguentului, unguentele-suspensii sînt denumite *paste*.

Dacă faza apoasă depășește 10% din masa unguentului, unguentele-emulsii sînt denumite *creme*.

Bazele de unguent pot fi: baze liposolubile (grase), baze emulsii (apă în ulei și ulei în apă) și baze hidrosolubile.

Preparare. *Baze de unguent.* Componentele bazelor de unguent grase se tolesc, se filtrează, dacă este necesar, și se amestecă pînă la răcire.

Bazele de unguent emulsie apă în ulei se prepară prin dispersarea fazei apoase în faza grasă topită în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă pînă la răcire. Ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent emulsie ulei în apă se prepară prin dispersarea fazei grase topite în faza apoasă în care a fost în prealabil încorporat emulgatorul și se amestecă pînă la răcire. Ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent hidrosolubile se prepară în funcție de caracteristicile componentelor respective.

Substanțele active se dispersează în bazele de unguent în funcție de proprietățile acestora și de scopul terapeutic urmărit.

Se pot folosi antioxidanți și conservanți antimicrobieni potriviți.

Unguentele care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară cu baze de unguent cu proprietăți emulsive sau peliculogene; se folosesc metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Descriere. Unguentele trebuie să aibă un aspect omogen și să prezinte culoarea și mirosul caracteristice componentelor.

Omogenitate. Unguentul întins în strat subțire pe o lamă de sticlă și examinat cu lupa ($4,5 \times$) nu trebuie să prezinte picături sau aglomerări de particule.

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de unguent care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, care se întinde într-un strat subțire pe o lamă. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult $50 \mu\text{m}$; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult $100 \mu\text{m}$.

pH-ul unguentelor trebuie să fie cuprins între 4,5 și 8,5; se determină potențiomtric.

Masa totală pe recipient. Se determină prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pină la 10 g	$\pm 10\%$
10 g pină la 25 g	$\pm 5\%$
25 g pină la 50 g	$\pm 3\%$
50 g și mai mult de 50 g	$\pm 2\%$

Sterilitate. În cazul unguentelor sterile se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină la 0,1%	$\pm 7,5\%$
0,1% pină la 0,5%	$\pm 5\%$
0,5% și mai mult de 0,5%	$\pm 3\%$

Conservare. În recipiente bine închise, la cel mult 25°C .

UNGUENTA OPHTALMICA

Unguente oftalmice

Unguentele oftalmice sînt preparate farmaceutice semisolide, sterile, care se aplică pe mucoasa conjunctivală.

Preparare. Unguentele oftalmice se prepară în condiții aseptice.

La preparare se folosesc în general baze de unguent liposolubile și neiritante pentru mucoasa conjunctivală.

Substanțele active se încorporează în bazele de unguent respective, preparate conform prevederilor de la monografia *Unguenta*, sub formă de soluții sau de pulberi micronizate.

Se pot folosi *substanțe auxiliare* (de ex. antioxidanți, stabilizanți, conservanți antimicrobieni potriviți).

Unguentele oftalmice trebuie să corespundă prevederilor din monografia *Unguenta* și următoarelor prevederi:

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de unguent, care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, care se întinde într-un strat subțire pe o lamă de sticlă. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult $25 \mu\text{m}$; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult $50 \mu\text{m}$.

Masa totală pe recipient. Se determină prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admite abaterea procentuală de $\pm 10\%$.

Sterilitate. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Conservare. În recipiente sterile, închise etanș, care conțin cel mult 10 g unguent oftalmic, la cel mult 25°C .

UNGUENTUM CLOTRIMAZOLI 1%

Unguent cu clotrimazol 1%

Unguentul cu clotrimazol conține clotrimazol dispersat într-o bază de unguent potrivită; conține un conservant antimicrobian potrivit.

Unguentul cu clotrimazol 1% trebuie să corespundă prevederilor de la „Unguenta” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% clotrimazol ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Unguent omogen, de consistență semisolidă, gălbui, cu miros caracteristic.

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Devolpant: eter diizopropilic (R).

Soluții de aplicat:

Soluția a: 2,0 g unguent cu clotrimazol se aduc într-o eprubetă și se adaugă 4 ml cloroform (R). Se agită timp de 10 min și se filtrează;

Soluția b: clotrimazol (s.r.) 1,0% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 40 μl soluție a (200 μg clotrimazol);

b: 20 μl soluție b (200 μg clotrimazol-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R).

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata din dreptul punctului b.

Dozare. La 5,0 g unguent se adaugă 30 ml cloroform (R), 5 ml acid sulfuric (R), 20 ml apă și 1 ml galben de metanil-soluție (I). Se agită timp de 5 min și se titrează cu laurilsulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorația roz-portocalie a stratului cloroformic.

1 ml laurilsulfat de sodiu 0,01 mol/l corespunde la 0,003448 g $C_{22}H_{37}ClN_2$.

UNGUENTUM EMULSIFICANS

Unguent emulgator

Preparare

<i>Alcoholum cetylstearylicum emulsificans</i>	30 g
<i>Paraffinum liquidum</i>	35 g
<i>Vaselinum album</i>	35 g

Componetele se topesc pe baia de apă și se amestecă pînă la omogenizare și răcire.

Unguentul emulgator trebuie să corespundă prevederilor de la „Unguenta“ și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 2,2% și cel mult 3,2% alchilsulfat de sodiu exprimat în cetilsulfat de sodiu ($C_{16}H_{33}OSO_3Na$).

Descriere. Unguent omogen, de consistență semisolidă, alb sau alb-gălbui, cu miros caracteristic.

Cu apa formează emulsii ulei în apă stabile.

Identificare

— 5 g unguent se calcinează. O parte din reziduu, umectat cu acid clorhidric 100 g/l (R), colorează flacăra în galben.

— Restul de reziduu se dizolvă în 4 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La soluția filtrată se adaugă 0,2 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

Dozare. 5 g unguent se extrag într-o pîlnie de separare cu 50 ml eter (R). Faza eterică se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini într-un flacon de 250 ml. Se adaugă 30 ml apă, 10 ml acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 2 h. După răcire se adaugă prin refrigerent 30 ml amestec format din volume egale de eter (R) și eter de petrol (R). Soluția se aduce cantitativ într-o pîlnie de separare, prin spălarea flaconului de două ori cu cîte 15 ml amestec de eter (R) și eter de petrol (R). Se agită timp de 5 min, se separă stratul eteric, iar stratul apos se extrage de două ori cu cîte 15 ml din același solvent. Extractele eterice reunite se spală cu apă pînă cînd apele de spălare nu se mai colorează în roz la metiloranj-soluție (I), se agită cu 5 g sulfat de sodiu anhidru (R) și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini, într-un flacon de 200 ml, în prealabil cîntărit. Sulfatul de sodiu se spală de două ori cu cîte 5 ml amestec eter (R) și eter de petrol (R) și solventul se distilează pe baia de apă. Reziduu se usucă la 105 °C pînă la masă constantă.

1 g reziduu corespunde la 1,42 g $C_{16}H_{33}OSO_3Na$.

UNGUENTUM GLYCEROLI

Unguent cu glicerol

Sinonim: glicerolat de amidon

Preparare

<i>Amylum</i>	7 g
<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	0,18 g
<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>	20 mg
<i>Glycerolum</i>	93 g
<i>Aqua destillata</i>	7 g

Într-o capsulă de porțelan, în prealabil cîntărită și apoi încălzită, se aduce amidonul, p-hidroxibenzoatul de metil și p-hidroxibenzoatul de propil, se adaugă apa încălzită la aproximativ 70 °C și se triturează. Se lasă în repaus timp de 10 min, se adaugă glicerolul în prealabil încălzit pe baia de apă la 90 °C și se continuă încălzirea pe sită, amestecînd pînă la gelificare. Se completează la 100 g cu apă încălzită la aproximativ 70 °C și se amestecă pînă la răcire și obținerea unei mase omogene.

Descriere. Unguent omogen, incolor, translucid, fără miros sau cu miros slab caracteristic; higroscopic.

Prin dizolvare în apă se obține o soluție opalescentă.

Identificare

— La 0,5 g unguent se adaugă 1 g hidrogenosulfat de potasiu (R) și se încălzește; se degajează miros caracteristic de acroleină.

— La 0,1 g unguent se adaugă 10 ml apă și se agită. La soluția obținută se adaugă 0,2 ml iod 0,05 mol/l; apare o colorație albastră.

— 0,2 g unguent se agită cu 10 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C, se adaugă 0,5 ml nitrat de mercur (I) în acid nitric (R); apare o colorație roșie.

— La 0,1 g unguent se adaugă 2 ml apă, 1 ml nitrat de diamargin-argint (R) și se încălzește pe baia de apă la aproximativ 50 °C timp de 5 min; nu trebuie să apară o colorație negru-brună.

Dozare. La 1 g unguent se adaugă într-un flacon 20 ml apă, se agită și se ține pe baia de apă timp de 20 min. Se obține o soluție opalescentă care se filtrează într-un balon cotate de 100 ml. Filtrul și flaconul se spală bine cu apă; apele de spălare se aduc în același balon cotate și se completează cu apă la 100 ml.

La 25 ml din această soluție se adaugă 1,4 g metaperiodat de sodiu (R) și se agită până la dizolvare. Se lasă în repaus timp de 15 min, se adaugă 3 ml propilenglicol (R), 0,2 ml purpuriu de bromcrezol-soluție (I), se agită și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație albastru-vioacee.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,00921 g $C_3H_6O_2$.

Conservare. Ferit de lumină.

UNGUENTUM HYDROCORTISONI ACETATIS 1%

Unguent cu acetat de hidrocortizonă 1%

Unguentul cu acetat de hidrocortizonă conține acetat de hidrocortizonă dispersat într-o bază de unguent potrivită.

Unguentul cu acetat de hidrocortizonă 1% trebuie să corespundă prevederilor de la „Unguenta” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% acetat de hidrocortizonă ($C_{23}H_{32}O_6$) față de valoarea declarată.

Descriere. Unguent omogen, de consistență semisolidă, gălbui, cu miros slab de lanolină.

Identificare

— 1 g unguent se dispersează în 2,5 ml cloroform (R), se adaugă 2 ml acid sulfuric (R); apare o colorație galbenă, care devine brună și o fluorescență verde persistentă.

— 0,2 g unguent se agită cu 5 ml alcool (R) încălzit la aproximativ 60 °C. După răcire, extractul alcoolic se separă și se adaugă 0,25 ml hidroxid de potasiu 100 g/l (R) și 1 ml clorură de trifeniltetrazoliu în alcool (R); apare o colorație roz.

Dozare. 2 g unguent se dizolvă în cloroform (R) și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate. 5 ml din această soluție se diluează cu alcool (R) la 50 ml și se filtrează prin hârtie de filtru cu porii fini. La 5 ml din această soluție se adaugă 1 ml hidroxid de tetrametilamoniu în alcool (R), 1 ml clorură de trifeniltetrazoliu în alcool (R) și se lasă în repaus la întuneric timp de 30 min. Se adaugă 3 ml acid acetic (R) și se filtrează prin hârtie de filtru cu porii fini. Se determină absorbanta soluției la 485 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată în aceleași condiții din alcool (R) și reactivi.

În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon obținute în aceleași condiții cu soluția-probă din 5 ml acetat de hidrocortizonă (s.r.) 0,0040% m/V în alcool (R).

Conservare. *Separandum.*

UNGUENTUM MACROGOLI

Unguent cu macrogoli

Sinonim: unguent cu polietilenglicoli

Pre parare

Macrogol 400	50 g
Macrogol 4 000	50 g

Componentele se topesc pe baia de apă la aproximativ 60 °C și se amestecă până la omogenizare și răcire.

Unguentul cu macrogoli trebuie să corespundă prevederilor de la „Unguenta” și următoarelor prevederi:

Descriere. Unguent de culoare albă, cu aspect sidefos, aproape fără miros.

Solubilitate. Solubil în alcool, apă, cloroform, practic insolubil în uleiuri grase (IX.C.1).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developtant: cloroform (R)-metanol (R)-apă (3:25:12).

Soluție de aplicat: unguent 0,5% m/V în cloroform (R) sau în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică într-un punct 20 μ l din soluția de mai sus.

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 14 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se pulverizează uniform cu tetraiodobismutat (III) de potasiu-clorură de bariu pentru cromatografie (R).

Pe cromatogramă trebuie să apară două pete de culoare portocalie, una cu Rf de aproximativ 0,72 pentru macrogol 400 și alta cu Rf de aproximativ 0,10 pentru macrogol 4000.

— La 1 g macrogol se adaugă 0,75 ml acid sulfuric (R) și se încălzește cu precauție. Vaporii degajați sînt conduși, printr-un tub de sticlă îndoit de două ori în unghi drept, într-o eprubetă care conține 2 ml clorură de mercur (II) 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aciditate-alkalinitate. 1,0 g unguent se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită și se adaugă 0,1 ml albastru de bromtimol-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în galben sau verde. La adăugarea de 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l colorația soluției trebuie să devină albastră.

Substanțe reducătoare. 10 g unguent se diluează la 100 ml cu apă. La 10 ml soluție se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,5 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l; colorația soluției trebuie să persiste timp de cel puțin 10 min.

Apă. Cel mult 2,0%.

2 g unguent se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Conservare. Ferit de lumină.

Observații. Proporția componentelor se poate modifica în funcție de consistența dorită.

Dacă trebuie să se încorporeze o cantitate mai mare de 10% soluție apoasă se înlocuiesc 5 g macrogol 4000 cu 5 g alcool cetilic.

Unguentul cu macrogoli nu se păstrează în recipiente din polietilenă.

UNGUENTUM OPHTHALMICUM PILOCARPINI HYDROCHLORIDI 2%

Unguent oftalmic cu clorhidrat de pilocarpină 2%

Unguentul oftalmic cu clorhidrat de pilocarpină conține clorhidrat de pilocarpină dizolvat în apă pentru preparate injectabile și dispersat în unguentul simplu în prealabil sterilizat; se prepară pe cale aseptică.

Unguentul oftalmic cu clorhidrat de pilocarpină 2% trebuie să corespundă prevederilor de la „Unguenta oftalmica” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% clorhidrat de pilocarpină ($C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$) față de valoarea declarată.

Descriere. Unguent omogen, alb-gălbui, cu miros slab de lanolină.

Identificare

— 2 g unguent dispersat în 10 ml cloroform (R) se agită cu 4 ml apă timp de 5 min. După separarea straturilor, la 2 ml din faza apoasă se adaugă 0,1 ml acid sulfuric 10 g/l (R), 1 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 1 ml benzen (R), 0,5 ml dicromat de potasiu 0,0167 mol/l și se agită; stratul benzenic se colorează în albastru-violaceu, iar cel apos în galben.

Dozare. 10 g unguent se dispersează în 40 ml cloroform (R) și se extrage de trei ori cu câte 15 ml apă. La extractele apoase reunite se adaugă 30 ml alcool (R) în prealabil neutralizat la fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, agitînd energic, pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02447 g $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$.

Conservare. Ferit de lumină. *Venenum.*

UNGUENTUM PHENYLBUTAZONI 4%

Unguent cu fenilbutazonă 4%

Unguentul cu fenilbutazonă conține fenilbutazonă dispersată într-o bază de unguent potrivită.

Unguentul cu fenilbutazonă 4% trebuie să corespundă prevederilor de la „Unguenta” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% fenilbutazonă ($C_{19}H_{20}N_2O_2$) față de valoarea declarată.

Descriere. Unguent omogen, de consistență semisolidă, slab gălbui, cu miros slab de lanolină.

Identificare. 3 g unguent se agită cu 10 ml alcool (R), se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini și se evaporă la sicitate. La reziduu se adaugă 4 ml acid sulfuric (R) și 1 ml pentoxid de vanadiu-soluție (R); apare o colorație verde-închis.

Dozare. 5 g unguent se dispersează, prin încălzire, în 50 ml amestec format din volume egale de alcool (R) și eter (R), în prealabil neutralizat la roșu de fenol-soluție (I). După răcire se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,030851 g $C_{19}H_{20}N_2O_2$.

UNGUENTUM SIMPLEX

Unguent simplu

Preparare

Adeps lanae anhydricus 10 g
Vaselinum album 90 g

Lanolina anhidră și vaselina se topesc pe baia de apă și se amestecă pînă la omogenizare și răcire.

Unguentul simplu trebuie să corespundă prevederilor de la „Unguentia” și următoarelor prevederi:

Descriere. Unguent omogen, de consistență semisolidă, alb-gălbui, cu miros slab caracteristic.

Identificare. 1 g unguent se dizolvă în 5 ml cloroform (R) și se adaugă 1 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide trebuie să apară o colorație roșu-brună.

Indice de peroxid. Cel mult 5 (IX.C.5.5).

Aciditate-alkalinitate. 1,0 g unguent se agită cu 20 ml apă încălzită la aproximativ 40 °C. După răcire se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini; soluția filtrată trebuie să fie neutră la hîrtia de turnesol roșie (I).

UNGUENTUM ZINCI OXYDI 10%

Unguent cu oxid de zinc 10%

Unguentul cu oxid de zinc conține oxid de zinc fin pulverizat și dispersat într-o bază de unguent potrivită.

Unguentul cu oxid de zinc 10% trebuie să corespundă prevederilor de la „Unguentia” și următoarelor prevederi:

Conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% oxid de zinc (ZnO) față de valoarea declarată.

Descriere. Unguent omogen, de consistență semisolidă, alb-gălbui, cu miros slab de lanolină.

Identificare

— 0,5 g unguent se calcinează; se obține un reziduu galben care devine alb după răcire. Reziduu se dizolvă, prin încălzire, în 5 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La 2 ml soluție filtrată se adaugă 3 ml apă, 1 ml sulfat de cupru (II) (R) 2 g/l și 0,5 ml tetratiocianatomercurat (II) de amoniu-soluție (R); se formează un precipitat cristalin de culoare violetă.

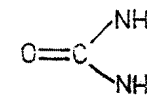
— 2,0 g unguent se agită cu 15 ml cloroform (R) și se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini; la 5 ml soluție filtrată se adaugă 1 ml anhidridă acetică (R) și 0,25 ml acid sulfuric (R); apare o colorație verde.

Dozare. La 1 g unguent se adaugă 20 ml cloroform (R), 30 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și se încălzește la fierbere, la reflux, pînă la dizolvare. După răcire se diluează cu 100 ml apă și se adaugă cu picătura hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în apă pînă cînd apare o turbureală. Se adaugă 10 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,004069 g ZnO.

UREA

Uree



CH₄N₂O

M_r 60,06

Sinonim: carbamidă

Ureea este carbonildiamidă. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 101,0% CH₄N₂O.

Descriere. Cristale incolore transparente sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat, răcoritor (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubilă în apă, ușor solubilă în alcool, insolubilă în cloroform și eter (IX.C.1).

Soluția A. 4,0 g uree se dizolvă în 20 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 40 ml.

Identificare

— La 0,1 g uree se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (R) și se încălzește; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

— 0,2 g uree se încălzesc într-o eprubetă pînă cînd masa topită se tulbură; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I). După răcire, reziduu se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 0,25 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 0,05 ml sulfat de cupru (II) 50 g/l (R); apare o colorație roșu-violetă.

— 0,5 g uree se dizolvă în 2 ml apă și se amestecă cu 2 ml acid nitric (R); se formează un precipitat alb, cristalin.

Punct de topire: 132 — 134 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate-alkalinitate. La 5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție (I); soluția trebuie să rămână incoloră. La adăugarea de 0,1 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l soluția trebuie să se coloreze în roz.

Cloruri. Cel mult 0,004%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. 10 ml soluție A nu trebuie să dea reacția pentru metale grele (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,01%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Substanțe insolubile în alcool. Cel mult 0,04%.

5 g uree se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 50 ml alcool (R), se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄, în prealabil cântărit; reziduul și creuzetul filtrant se spală cu 20 ml alcool (R) încălzit la aproximativ 50 °C și se usucă la 105 °C timp de 1 h. Masa reziduului nu trebuie să depășească 2 mg

Substanțe organice ușor carbonizabile. 0,2 g uree se dizolvă în 5 ml acid sulfuric (R); soluția trebuie să fie incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,25 ml cobalt-E.c., 0,40 ml fer-E.c. și apă la 5 ml (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g uree se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea nitrogenui din combinațiile organice” (IX.C.20), luând în lucru 0,1 g uree.

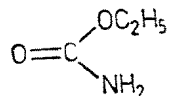
1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,003003 g CH₄N₂O.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de umiditate.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Diuretic.

URETHANUM

Uretan



C₃H₇NO₂

M_r 89,09

Sinonim: carbamat de etil

Uretanul este carbamat de etil. Conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% C₃H₇NO₂ raportat la substanța anhidră.

Descriere. Cristale incolor sau pulbere cristalină albă, fără miros sau cu miros slab, cu gust amar și răcoritor (IX.B).

Solubilitate. Foarte ușor solubil în alcool, apă, cloroform, eter și glicerol, puțin solubil în uleiuri grase (IX.C.1).

Soluția A. 5,0 g uretan se dizolvă în 40 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 50 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu uretan (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— 1 g uretan se încălzește cu un amestec format din 3 ml acid sulfuric (R) și 2 ml apă; se degajează dioxid de carbon care tulbură hidroxidul de bariu-soluție (R).

— 0,2 g uretan se dizolvă în 2 ml apă, se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; se degajează vapori de amoniac care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I). Se adaugă 1 ml iod 0,05 mol/l și se agită; se formează iodoform, cu miros caracteristic.

Punct de topire: 48 — 51 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. 5 g uretan se dizolvă în 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită; soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 5 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I); soluția trebuie să se coloreze în portocaliu. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în galben.

Amoniu. 5 ml soluție A se diluează cu 5 ml apă și se adaugă 0,1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R); colorația soluției nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-martor preparate din 10 ml apă și 0,1 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R).

Cloruri. Cel mult 0,002%.

10 ml soluție A se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

10 ml soluție A se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb) (IX.C.13).

Nitrați. La 2 ml soluție A se adaugă 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și se adaugă, pe pereții eprubetei, 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Uree. 1,0 g uretan se dizolvă în 2 ml apă și se adaugă 1 ml acid nitric (R); soluția trebuie să rămână limpede (IX.C.2).

Apă. Cel mult 1,0%.

0,5 g uretan se titrează cu reactivul Karl Fischer (IX.C.16.1).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g uretan se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. La 0,6 g uretan se adaugă 25 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool și se încălzește la fierbere pe baia de nisip, la reflux, timp de 90 min. După răcire se adaugă 1 ml amestec format din 0,8 ml fenolftaleină-soluție (I) și 0,2 ml galben de alizarină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric 0,5 mol/l până la colorație galbenă.

1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool corespunde la 0,04455 g $C_3H_7NO_2$.

Conservare. În recipiente bine închise, la 2 — 8 °C, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Citostatic.

VALERIANAE RHIZOMA CUM RADICIBUS

Rădăcină de odolean

Sinonim: rădăcină de valeriană

Rizomul și rădăcina plantei *Valeriana officinalis* L (*Valerianaceae*), uscate după recoltare la o temperatură de cel mult 40 °C. Conțin cel puțin 25,0% substanțe solubile și cel puțin 0,3% V/m ulei volatil.

Descriere. Caractere macroscopice. Rizomi rotunzi sau alungiți, lungi de 2 — 5 cm, cu diametrul de 1 — 3 cm, de cele mai multe ori despicați în lungime, fistuloși și cu pereți transversali în interior. La partea superioară pot prezenta restul tulpinii aeriene, fistuloasă și striată longitudinal.

Rizomii sînt înconjurați aproape în întregime de numeroase rădăcini lungi pînă la 15 cm, cu diametrul de 1 — 3 mm, fin striate longitudinal și care se rup ușor. Rizomii și rădăcinile sînt de culoare galbenă, galben-brună pînă la brun-cenușie la exterior și de culoare mai deschisă la interior.

Miros caracteristic puternic, gust la început dulceag, apoi înțepător, amarui (IX.D.1).

Caractere microscopice. Secțiunea transversală a rizomului prezintă la exterior un periderm sub care se găsește o hipodermă formată din mai multe rînduri de celule, dintre care unele conțin picături de ulei volatil. Parenchimul cortical conține celule bogate în amidon, sub formă de granule, cu diametrul pînă la 20 μm, de cele mai multe ori asociate; parenchimul se termină cu endodermul, în interiorul căruia se găsește cilindrul central, care conține fascicule libero-lemnoase colaterale legate printr-un cambiu. În centru se află măduva care la rizomii mai bătrîni se resoarbe formînd o lacună. În endoderm și în măduvă se pot găsi celule pietroase.

Secțiunea transversală a rădăcinii prezintă la exterior o epidermă cu peri absorbantși care constituie stratul pilifer, sub care se găsește o hipodermă formată dintr-un singur strat de celule, dintre care unele suberificate, care conțin picături de ulei volatil. Urmează un parenchim corti-

cal cu un endoderm și cilindrul central format din fascicule libero-lemnoase alternante sau cu un început de structură secundară, cu un cambiu sinuos.

Pulberea, de culoare brun-deschis, prezintă fragmente din stratul pilifer cu peri rari, neregulați și înclinați; porțiuni din parenchimul cortical cu celule pline de amidon; granule de amidon libere sau asociate; celule pietroase rare; grupe de vase lemnoase și fragmente din hipoderm și din parenchimul cortical cu celule cu ulei volatil (IX.D.2; IX.D.3).

Identificare. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel G (R).

Developant: n-hexan (R)-metiletilcetonă (R) (80 : 20).

Soluții de aplicat:

Soluția a: la 1 g pulbere de rădăcină de odolean (VI) se adaugă 10 ml eter (R) și se încălzește la fierbere, în baia de apă la aproximativ 45 °C, la reflux, timp de 15 min. După răcire, soluția eterică se filtrează într-un balon cotat de 10 ml. Balonul cu pulbere și filtrul se spală cantitativ cu mici porțiuni de eter (R), cu care soluția se completează la 10 ml. Dacă soluția obținută este tulbure, se filtrează. 0,5 ml din această soluție se evaporă la sicitate pe baia de apă la aproximativ 45 °C și reziduul se dizolvă în 30 μl metanol (R).

Soluția b: anisaldehydă (s.r.) 0,1% V/V în metanol (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 5 μl soluție a;

b: 5 μl soluție b (5 μg anisaldehydă-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant și se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 17 cm de la linia de start. Placa cromatografică se scoate, se usucă la aer și după evaporarea developantului, se pulverizează uniform cu 2,4-dinitrofenilhidrazină-soluție (R), apoi se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 10 min și se examinează imediat la lumina zilei.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată de culoare cenușiu-albăstruie, cu Rf 0,40 — 0,55 și cu Rr 0,90 — 1,00 față de pata anisaldehydei (s.r.), de culoare portocalie, din dreptul punctului b.

Părți din aceeași plantă. Rizomi cu resturi de tulpini mai lungi de 3 cm, cel mult 3,0% (IX.D.4).

Părți din alte plante. Cel mult 0,5% (IX.D.4).

Produse minerale. Cel mult 4,0% (IX.D.4).

Pierdere prin uscure. Cel mult 14,0%.

5 g rădăcină de odolean se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Cenușă. Cel mult 12,0%.

1 g rădăcină de odolean se calcinează pînă la masă constantă (IX.C.17).

Cenușă insolubilă în acid clorhidric 100 g/l. Cel mult 10,0% (IX.C.17)

Dozare. *Substanțe solubile.* Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale” (IX.D.8), luând în lucru pulbere de rădăcină de odolean (IV) și alcool diluat (R) ca solvent.

Ulei volatil. Se procedează conform prevederilor de la „Dozarea uleiului volatil din produsele vegetale” (IX.D.10).

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Sedativ.

VASELINUM ALBUM

Vaselină albă

Vaselina albă este un amestec semisolid de hidrocarburi saturate, obținute din petrol, purificate și decolorate.

Descriere. Masă albă, cu aspect omogen, filantă, onctuoasă, opacă în strat gros, translucidă în strat subțire, fără miros și fără gust (IX.B).

Vaselina albă, topită pe baia de apă, trebuie să se prezinte ca un lichid transparent, fără sediment, fără impurități mecanice, fără miros și cu o slabă fluorescență verde-albăstruie.

Solubilitate. Ușor solubilă în acetona, benzen, cloroform, eter, sulfură de carbon, practic insolubilă în alcool, apă și glicerol, miscibilă cu parafina lichidă și uleiurile grase (IX.C.1).

Punct de picurare: 38 – 55 °C (IX.C.8).

Aciditate-alkalinitate. 5,0 g vaselină albă topită se agită energic, timp de 1 – 2 min, cu 20 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C. După răcire se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii fini. La soluția filtrată se adaugă 0,1 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția trebuie să fie incoloră. Se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în roz.

Compuși cu sulf. La 3,0 g vaselină albă se adaugă 0,10 ml acetat de plumb (II) 50 g/l (R) și 2 ml alcool (R) și se menține pe baia de apă, încălzită la aproximativ 70 °C, sub agitare, timp de 10 min, amestecul nu trebuie să-și modifice culoarea.

Substanțe reducătoare. La 1,0 g vaselină albă se adaugă 5 ml apă, 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 0,05 ml permanganat de potasiu (R) 1 g/l și se menține pe baia de apă; colorația roz nu trebuie să dispară.

Substanțe saponificabile. La 3,0 g vaselină albă se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 10 ml apă și se încălzete la aproximativ 70 °C timp de 5 min. După răcire se filtrează prin hîrtie de filtru cu porii

fini și la soluția filtrată se adaugă 15 ml acid clorhidric 100 g/l (R); soluția trebuie să rămână limpede.

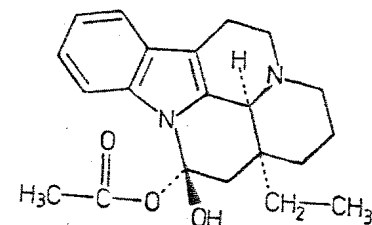
Substanțe organice ușor carbonizabile. La 3,0 g vaselină albă se adaugă 6 ml acid sulfuric (R); timp de 30 min amestecul nu trebuie să se coloreze în negru (IX.C.14).

Reziduu prin calcinare. 1,0 g vaselină albă se calcinează pînă la masă constantă; nu trebuie să rămînă un reziduu ponderabil (IX.C.17).

Conservare. În recipiente bine închise, la cel mult 25 °C.

VINCAMINUM

Vincamină



$C_{21}H_{26}N_2O_3$

M_r 354,4

Vincamina este esterul metilic al acidului 14,15-dihidro-14 β -hidroxi-(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-carboxilic. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,5% $C_{21}H_{26}N_2O_3$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau foarte slab gălbuie, fără miros, cu gust amar (IX.B).

Solubilitate. Solubilă în cloroform și diclorometan, practic insolubilă în alcool, apă, benzen și metanol (IX.C.1).

Soluția A. 0,40 g vincamină se agită cu 20 ml apă timp de 5 min și se filtrează; soluția filtrată se completează la 20 ml prin spălarea filtrului cu apă.

Identificare

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l prezintă două maxime: la 220 nm și la 269 nm și un minim la 243 nm (IX.C.24.1).

— Pe cromatograma de la „Impurități înrudite chimic”, în dreptul punctului a, trebuie să apară o pată asemănătoare cu pata vincaminei (s.r.) din dreptul punctului b.

Putere rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ pînă la $+45^\circ$ (1% m/V în piridină R; raportat la substanța uscată) (IX.C.4).

Aspectul soluției. 1,0 g vincamină se dizolvă în 90 ml acid sulfuric (R) 0,025 mol/l și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,10 ml cobalt-E.c., 0,10 ml fer-E.c., 0,20 ml cupru-E.c. și apă la 10 ml (IX.C.2).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,01 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfați. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: benzen (R)-metanol (R) (90:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: vincamină 1,0% m/V în cloroform (R);

Soluția b: vincamină (s.r.) 1,0% m/V în cloroform (R);

Soluția c: vincamină (s.r.) 0,050% m/V în cloroform (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a, b și c, se aplică soluțiile:

a: 10 μl soluție a (100 μg vincamină);

b: 10 μl soluție b (100 μg vincamină-s.r.);

c: 30 μl soluție c (15 μg vincamină-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Dacă pe cromatogramă, în dreptul punctului a, pe lângă pata principală, corespunzătoare vincaminei, cu R_f de aproximativ 0,36, mai apar și alte pete, suma acestora nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului c.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g vincamină se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

1 g vincamină se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g vincamină se dizolvă în 50 ml acid clorhidric 0,1 mol/l și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 2,0 ml din această soluție se diluează cu acid clorhidric 0,1 mol/l la 100 ml, într-un balon cotat (soluția-probă). Se determină absorbanta soluției la 269 nm.

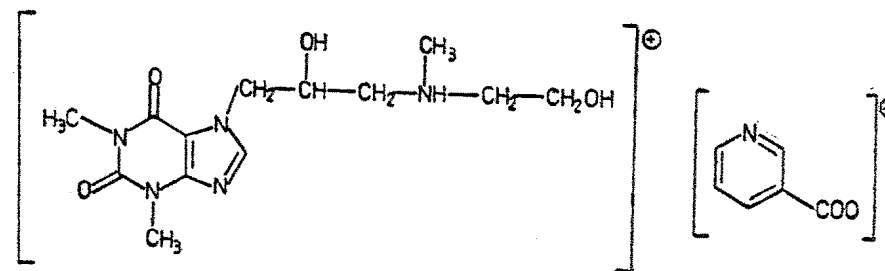
În paralel, se determină absorbanta unei soluții-etalon de vincamină (s.r.) 0,0020% m/V în acid clorhidric 0,1 mol/l.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică și întrebunțări. Vasodilatator; stimulant al circulației și metabolismului cerebral.

XANTINOLI NICOTINAS

Nicotinat de xantinol



$C_{19}H_{26}N_6O_6$

M_r 434,5

Nicotinatul de xantinol este nicotinat de 3,7-dihidro-7-[2-hidroxi-3-[(2-hidroxietyl)-metilamino]propil]-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-dionă. Conține cel puțin 98,5% și cel mult 101,0% $C_{19}H_{26}N_6O_6$ raportat la substanța uscată.

Descriere. Pulbere albă, fără miros, cu gust slab amar (IX.B).

Solubilitate. Ușor solubil în apă, solubil în acid acetic, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția A. 1,5 g nicotinat de xantiol se dizolvă în 9 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 10 ml.

Identificare

— Spectrul în infraroșu trebuie să corespundă celui obținut cu nicotinat de xantinol (s.r.) prin dispersie în bromură de potasiu (R) (IX.C.24.2).

— Spectrul în ultraviolet al soluției 0,001% m/V prezintă un maxim la 270 nm (IX.C.24.1).

— 0,2 g nicotinat de xantinol se dizolvă în 3 ml apă și se adaugă 1 ml acetat de cupru (II) (R); se formează un precipitat albastru.

— La 20 mg nicotinat de xantiol se adaugă 0,5 ml peroxid de hidrogen-soluție diluată (R), 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se evaporă la siccitate pe baia de apă; se obține un reziduu galben-roșcat, care la adăugarea de 0,1 ml amoniac concentrat (R) se colorează în roșu-violet.

Punct de topire: 178 — 184 °C (IX.C.10).

Aspectul soluției. Soluția A trebuie să fie limpede și incoloră. O eventuală transparență nu trebuie să fie mai intensă decât transparența a 10 ml etalon de transparență (E.tr.) (IX.C.2).

pH = 5,8 — 6,8 (soluția A) (IX.C.22).

Cloruri. Cel mult 0,01%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,002%.

Reziduul de la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice“ (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Impurități înrudite chimic. Se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire“ (IX.C.26.2).

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ (R).

Developant: 1-butanol (R)-acetona (R)-cloroform (R)-amoniac concentrat (R) (40:30:30:10).

Soluții de aplicat:

Soluția a: nicotinat de xantinel 2,0% m/V în amestec hidroalcoolic; 2,0 g nicotinat de xantinel se dizolvă în 10 ml apă și se completează cu alcool (R) la 100 ml, într-un balon cotat;

Soluția b: teofilină anhidră (s.r.) 0,0040% m/V în alcool (R).

Pe linia de start a plăcii cromatografice, în punctele a și b, se aplică soluțiile:

a: 20 μl soluție a (400 μg nicotinat de xantinel);

b: 20 μl soluție b (0,8 μg teofilină anhidră-s.r.).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă pînă cînd acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 15 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer și se examinează în lumina ultravioletă la 254 nm.

Pe cromatogramă, în dreptul punctului a, în afara celor două pete principale, corespunzătoare nicotinatului de xantinel, mai poate să apară o singură pată; mărimea și intensitatea acesteia nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea petei din dreptul punctului b.

Pierdere prin uscare. Cel mult 1,0%.

0,5 g nicotinat de xantinel se usucă la 105 °C pînă la masă constantă (IX.C.15).

Reziduu prin calcinare. Cel mult 0,1%.

0,5 g nicotinat de xantinel se calcinează cu acid sulfuric (R) (IX.C.17).

Dozare. 0,15 g nicotinat de xantinel se dizolvă în 2 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 25 ml anhidridă acetică (R), 20 ml benzen (R), 0,15 ml roșu de Sudan G în cloroform (I) și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră.

1 ml acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01448 g C₁₉H₂₆N₆O₆.

Conservare. În recipiente bine închise, ferit de lumină. *Separandum.*
Acțiune farmacologică și întrebuințări. Vasodilatator periferic.

ZINCI CHLORIDUM

Clorură de zinc

ZnCl₂

M_r 136,3

Clorura de zinc conține cel puțin 98,0% și cel mult 100,5% ZnCl₂.

Descriere. Masă cristalină sau pulbere cristalină sau granuloasă albă, practic fără miros, cu gust arzător, caustic (IX.B); foarte higroscopică.

Solubilitate. Solubilă în 0,4 ml apă, 1,5 ml alcool, 2 ml glicerol, ușor solubilă în eter (IX.C.1).

Soluția apoasă se tulbură prin diluare.

Soluția A. 4,5 g clorură de zinc se dizolvă în 15 ml apă, se completează cu același solvent la 45 ml și se filtrează.

Identificare

— 0,1 g clorură de zinc se dizolvă în 2 ml apă și se adaugă 0,05 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); se formează un precipitat alb, solubil în exces de hidroxid de sodiu 100 g/l (R). Se adaugă 0,5 ml sulfură de sodiu-soluție (R); se formează un precipitat alb.

— 0,1 g clorură de zinc se dizolvă în 2 ml apă, se acidulează cu acid nitric 100 g/l (R) și se adaugă 0,15 ml nitrat de argint 20 g/l (R); se formează un precipitat alb, cazeos, solubil în amoniac concentrat (R).

Aluminiu, fer, cupru. La 5 ml soluție A se adaugă 3 ml amoniac concentrat (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Arsen. 0,50 g clorură de zinc nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu, magneziu. La 5 ml soluție A se adaugă 2 ml amoniac concentrat (R) și 1 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R); soluția trebuie să fie limpede.

Metale grele. Cel mult 0,001%.

La 10 ml soluție A se adaugă 1 g cianură de potasiu (R) dizolvată în 5 ml apă (*atenție!*); la soluția limpede se adaugă 0,15 ml sulfură de sodiu-soluție (R) și se compară după 5 min cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb), la care se adaugă 1 g cianură de potasiu (R) dizolvat în 5 ml apă și 0,15 ml sulfură de sodiu-soluție (R).

Oxiciolorură de zinc. 3,0 g clorură de zinc se dizolvă în 10 ml apă și se diluează cu același solvent la 30 ml. O eventuală turbureală trebuie să dispară la adăugarea de cel mult 1,5 ml acid clorhidric 1 mol/l.

Săruri de amoniu. Cel mult 0,004%.

La 5 ml soluție A se adaugă 3 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se completează cu apă la 10 ml și se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion amoniu) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,02%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Dozare. 0,15 g clorură de zinc se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă 0,5 ml acid clorhidric 1 mol/l, 10 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I), se diluează cu 50 ml apă și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,006814 g ZnCl₂.

Conservare. În recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de umiditate. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Astringent; caustic.

ZINCI OXYDUM

Oxid de zinc

ZnO M_r 81,39

Oxidul de zinc proaspăt calcinat conține cel puțin 99,0% și cel mult 100,5% ZnO.

Descriere. Pulbere fină, amorfă, albă, fără miros și fără gust (IX.B).

Solubilitate. Practic insolubil în alcool și apă (IX.C.1).

Se dizolvă în acizi minerali diluați, acid acetic și în exces de soluții de hidroxizi alcalini și de amoniac concentrat.

Soluția A. 2,0 g oxid de zinc se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C în 20 ml acid acetic 300 g/l (R); după răcire se completează cu apă la 40 ml.

Identificare

— Prin calcinare, oxidul de zinc se colorează în galben; după răcire redevine alb.

— 0,1 g oxid de zinc se dizolvă în 5 ml acid acetic 300 g/l (R) și se adaugă, picătură cu picătură, hidroxid de sodiu 100 g/l (R); se formează un precipitat alb, solubil în exces de hidroxid de sodiu 100 g/l (R). Se adaugă 0,5 ml sulfură de sodiu-soluție (R); se formează un precipitat alb.

Aspectul soluției. 1,0 g oxid de zinc se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 50 °C, în 10 ml acid acetic 300 g/l (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Alcalinitate. La 1,0 g oxid de zinc se adaugă 10 ml apă și se încălzește la fierbere; după răcire se filtrează. La soluția filtrată se adaugă 0,05 ml fenoltaleină-soluție (I); soluția se colorează în roz. Se adaugă 0,05 ml acid clorhidric 0,1 mol/l; soluția trebuie să devină incoloră.

Aluminii, fer, cupru. La 4 ml soluție A se adaugă 3 ml amoniac concentrat (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Arsen. 0,50 g oxid de zinc nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Bariu, plumb. La 10 ml soluție A se adaugă 1 ml acid sulfuric 100 g/l (R), se agită și se lasă în repaus timp de 5 min; soluția trebuie să fie limpede sau cel mult transparentă (IX.C.2).

Calciu. Cel mult 0,08%.

2,5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 1 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,1 mg ion calciu) (IX.C.13).

Carbonați. În timpul preparării soluției folosite la „Aspectul soluției” nu trebuie să se producă efervescentă.

Cloruri. Cel mult 0,01%.

4 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Sulfati. Cel mult 0,1%.

2 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,1 mg ion sulfat) (IX.C.13).

Pierdere prin calcinare. Cel mult 1,0%.

1 g oxid de zinc se calcinează până la masă constantă (IX.C.17).

Dozare. 0,1 g oxid de zinc calcinat se dizolvă în 30 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se diluează cu apă la 100 ml, se adaugă 10 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,004069 g ZnO.

Conservare. În recipiente bine închise.

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Absorbant; astringent slab.

ZINCI SULFAS

Sulfat de zinc

ZnSO₄ · 7H₂O M_r 287,6

Sulfatul de zinc conține cel puțin 99,0% și cel mult 105,0% ZnSO₄ · 7H₂O.

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust metalic, astringent (IX.B); eflorescente.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, ușor solubil în glicerol, practic insolubil în alcool (IX.C.1).

Soluția apoasă are reacție slab acidă.

Soluția A. 3,0 g sulfat de zinc se dizolvă în 30 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 60 ml.

Identificare

— La 1 ml soluție A se adaugă 1 ml hexacianoferrat (II) de potasiu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb sau alb-verzui, insolubil în acid clorhidric 100 g/l (R).

— La 2 ml soluție A se adaugă 0,25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 6,5 ml clorură de bariu 50 g/l (R); se formează un precipitat alb.

Aspectul soluției. 10 ml soluție A trebuie să fie limpede și incoloră (IX.C.2).

Aciditate. La 10 ml soluție A se adaugă 0,05 ml roșu de metil-soluție (I) și 0,5 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l; soluția trebuie să se coloreze în galben.

Aluminiu, fer, cupru. La 10 ml soluție A se adaugă 6 ml amoniac concentrat (R); soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Arsen. 1,0 g sulfat de zinc nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) (IX.C.13).

Calciu, magneziu. La 5 ml soluție A se adaugă 3 ml amoniac concentrat (R) și 1 ml hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R); soluția trebuie să fie limpede.

Cloruri. Cel mult 0,008%.

5 ml soluție A completată cu apă la 10 ml se compară cu 2 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,02 mg ion clorură) (IX.C.13).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

1,0 g sulfat de zinc se dizolvă în 10 ml apă și se adaugă 2 g cianură de potasiu (R) dizolvate în 5 ml apă (*atenție!*); la soluția limpede se adaugă 0,15 ml sulfură de sodiu-soluție (R) și se compară după 5 min cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb), la care se adaugă 2 g cianură de potasiu (R) dizolvate în 5 ml apă și 0,15 ml sulfură de sodiu-soluție (R).

Nitrați. La 5 ml soluție A se adaugă 1 ml sulfat de fer (II)-soluție (R) și se toarnă pe pereții eprubetei 2 ml acid sulfuric (R); la zona de contact a celor două lichide nu trebuie să se formeze un inel brun.

Săruri de amoniu. La 5 ml soluție A se adaugă 5 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește la fierbere; nu trebuie să se degajeze vapori care albăstresc hîrtia de turnesol roșie (I).

Dozare. 0,3 g sulfat de zinc se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 10 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R), eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01438 g $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

Conservare. În recipiente bine închise. *Separandum.*

Acțiune farmacologică și întrebuințări. Astringent.

IX. MONOGRAFII—METODE GENERALE DE ANALIZĂ

IX.A. Prelevarea probelor pentru analiză	981
IX.B. Controlul organoleptic	983
IX.C. Determinări fizice, fizico-chimice și chimice	984
IX.C.1. Solubilitate	985
IX.C.2. Aspectul soluției	987
IX.C.3. Densitate relativă	989
IX.C.4. Putere rotatorie	991
IX.C.5. Indici	991
IX.C.5.1. Indice de aciditate	991
IX.C.5.2. Indice de ester	992
IX.C.5.3. Indice de hidroxil	993
IX.C.5.4. Indice de iod	994
IX.C.5.5. Indice de peroxid	994
IX.C.5.6. Indice de refracție	995
IX.C.5.7. Indice de saponificare	996
IX.C.6. Substanțe nesaponificabile	996
IX.C.7. Punct de fierbere	997
IX.C.8. Punct de picurare	999
IX.C.9. Punct de solidificare	1000
IX.C.10. Punct de topire	1001
IX.C.11. Interval de distilare	1003
IX.C.12. Viscositate	1006
IX.C.13. Controlul limitelor pentru impurități anorganice	1015
IX.C.14. Controlul limitei pentru substanțe organice ușor carbonizabile	1016
IX.C.15. Pierdere prin uscare	1017
IX.C.16. Determinarea apei	1018
IX.C.16.1. Titrare cu reactivul Karl Fischer	1019
IX.C.16.2. Antrenare cu vapori de solvenți organici	1021
IX.C.17. Reziduu prin calcinare	1023
IX.C.18. Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice	1023
IX.C.19. Dozarea grupării metoxi	1026
IX.C.20. Dozarea nitrogenului din combinațiile organice	1034
IX.C.21. Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic	1035
IX.C.22. Determinarea pH-ului	1036
IX.C.23. Titrarea potențiometrică	1038
IX.C.24. Spectrofotometrie	1039
IX.C.24.1. Spectrofotometrie în ultraviolet și vizibil	1041
IX.C.24.2. Spectrofotometrie în infraroșu	
IX.C.24.3. Spectrofotometrie de absorbție atomică	
IX.C.25. Polarografie	
IX.C.26. Cromatografie	

IX.C.26.1. Cromatografie pe hîrtie	1043
IX.C.26.2. Cromatografie pe strat subțire	1044
IX.C.26.3. Cromatografie de gaze	1046
IX.C.26.4. Cromatografie de lichide sub presiune	1048
IX.C.27. Electroforeză	1049
IX.D. Determinări farmacognostice	
IX.D.1. Controlul macroscopic al produselor vegetale	1051
IX.D.2. Controlul microscopic al produselor vegetale	1053
IX.D.3. Controlul microchimic al produselor vegetale	1056
IX.D.4. Controlul elementelor străine din produsele vegetale	1057
IX.D.5. Factorul de imbibare al produselor vegetale	1057
IX.D.6. Indice de amăreală	1058
IX.D.7. Dozarea saponinelor cu acțiune hemolitică din produsele vegetale	1060
IX.D.8. Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale	1063
IX.D.9. Dozarea taninurilor din produsele vegetale	1063
IX.D.10. Dozarea uleiurilor volatile din produsele vegetale	1064
IX.E. Determinări farmaceutice	
IX.E.1. Dezagregare	1066
IX.E.2. Dizolvare	1068
IX.F. Determinări biologice și biochimice	
IX.F.1. Sterilizare	1071
IX.F.2. Controlul sterilității	1073
IX.F.3. Contaminare microbiană	1081
IX.F.4. Controlul eficacității conservanților antimicrobieni	1091
IX.F.5. Activitatea microbiologică a antibioticelor	1093
IX.F.6. Identificarea proteinelor serice prin tehnica dublei difuziuni în gel	1101
IX.F.7. Activitatea enzimatică	
IX.F.7.1. — a chimotripsinei	1101
IX.F.7.2. — a pancreatinei	1102
IX.F.7.3. — a pepsinei	1105
IX.F.7.4. — a tripsinei	1107
IX.F.8. Activitatea vasopresoare	1109
IX.F.9. Impurități hipotensive	1110
IX.F.10. Impurități pirogene	1112
IX.F.11. Impurități toxice	1115
IX.F.12. Dozarea biologică a heparinei	1116
IX.F.13. Dozarea biologică a insulinei	1117
IX.F.14. Dozarea biologică a oxitocinei	1121
IX.F.15. Dozarea biologică a preparatelor de digitală	1123
IX.F.16. Evaluarea statistică a determinărilor biologice	1124
IX.G. Controlul preparatelor radiofarmaceutice	1163

IX.A. PRELEVAREA PROBELOR PENTRU ANALIZĂ

Probele prelevate pentru determinările calitative și cantitative prevăzute de farmacopee trebuie să reprezinte, sub toate aspectele, caracteristicile produsului din lotul sau seria respectivă.

Prin *lot* se înțelege o cantitate de materie primă presupusă a fi unitară din care se obțin una sau mai multe serii de produse.

Prin *serie* se înțelege totalitatea unităților de produs care au fost obținute în condiții identice într-un singur ciclu de operații.

Unitățile de produs care constituie seria se introduc în *recipiente* (de ex. flacoane, fiole, folii, tuburi, cutii, pungi). Recipientele pot fi introduse în *ambalaje* (de ex. cutii, pungi, saci).

Prelevarea probelor din depozite. *Prelevarea probelor dintr-un lot.* Produsele lichide se omogenizează, în prealabil, și se prelevează probele imediat.

În cazul produselor solide, moi sau viscoase se prelevează din recipient câte o porțiune din stratul superior, mijlociu și inferior; aceste trei porțiuni omogenizate reprezintă *proba medie din recipient*. Din această probă medie se reține o cantitate de patru ori mai mare față de cantitatea necesară pentru efectuarea tuturor determinărilor prevăzute în monografia individuală a produsului respectiv și corelată (dacă este cazul) cu prevederile monografiilor pentru metodele generale de analiză implicate. Jumătate din cantitatea reținută este destinată analizei, iar cealaltă jumătate constituie contraproba, care se păstrează pe toată perioada de valabilitate a produsului.

Dacă lotul este repartizat în mai multe recipiente se efectuează prelevarea, respectiv analiza, pentru fiecare recipient.

Prelevarea se efectuează cu ustensile potrivite (de ex. sonde, linguri, sace, pipete); nu se folosesc ustensile din materiale care pot reacționa cu produsul respectiv.

Probele pentru analiză și contraprobele se introduc în flacoane, în prealabil uscate, bine închise și, dacă este cazul, ferit de lumină; produsele vegetale se introduc în cutii sau pungi de hîrtie, căptușite cu hîrtie pergaminată.

Probele pentru analiză și contraprobele se sigilează și pe etichetă se specifică următoarele:

- denumirea produsului;
- numărul lotului;
- proveniența;
- numărul procesului verbal și data prelevării probei;
- cantitatea prelevată;
- semnătura celui care prelevează proba.

Prelevarea probelor dintr-o serie se efectuează din recipiente diferite, în scopul obținerii unei probe reprezentative pentru seria respectivă.

Condițiile de prelevare a probelor sînt stabilite de către producător, în conformitate cu normativele în vigoare.

Din probele prelevate se reține la întimplare un număr de unități egal cu de trei ori numărul necesar pentru efectuarea analizei, conform prevederilor monografiei respective.

Numărul de unități dintr-o serie, necesar analizei, se stabilește în funcție de prevederile monografiei individuale respective, corelate cu prevederile monografiei generale ale formei farmaceutice respective și cu prevederile monografiilor pentru metodele generale de analiză implicate.

Prelevarea probelor din farmacii și puncte farmaceutice. *Prelevarea probelor de substanțe farmaceutice din farmacii* se efectuează în vederea identificării substanțelor (la masa de analiză) sau pentru analiză completă (control de laborator). Pentru controlul la masa de analiză se prelevează cantitatea necesară pentru identificarea substanței. Pentru controlul de laborator se prelevează o cantitate de trei ori mai mare față de cantitatea necesară pentru efectuarea unei analize complete. Două părți din cantitatea prelevată sînt destinate analizei și o parte constituie contrapoba, care se păstrează în unitatea respectivă.

Pentru controlul preparatelor farmaceutice realizate în industrie se prelevează trei probe, dintre care două reprezintă proba pentru analiză și o probă se păstrează în unitatea respectivă pentru a servi drept contrapobă.

Pentru controlul preparatelor farmaceutice elaborate în farmacie se prelevează două probe dintre care o probă reprezintă proba pentru analiză și o probă se păstrează în unitatea respectivă pentru a servi drept contrapobă.

Probele pentru analiză și contraprobele se sigilează și pe etichetă se specifică următoarele:

- denumirea produsului;
- denumirea unității respective;
- numărul procesului verbal și data prelevării probei;
- cantitatea prelevată;
- semnătura celui care prelevează proba.

IX.B. CONTROLUL ORGANOLEPTIC

Controlul organoleptic se efectuează în scopul verificării aspectului, culorii, mirosului și gustului unei substanțe.

Aspect. La substanțele solide se controlează forma sub care acestea se prezintă: cristalină (cu ochiul liber), microcristalină (cu microscop $\times 200$) sau amorfă (cu microscop $\times 200$ nu se observă cristale). La substanțele lichide se controlează dacă acestea sînt limpezi (prin comparare cu apa), transparente, opalescente sau turburi (prin comparare cu etaloane de transparență, opalescență sau turbureală), conform prevederilor de la „Aspectul soluției” (IX.C.2). La produsele moi se controlează dacă acestea sînt omogene sau nu.

Culoare. Substanțele solide trebuie privite fără o prelucrare prealabilă, pe o suprafață mată, albă (de ex. pe o hîrtie de filtru), la lumina zilei. Pentru substanțele lichide se folosește ca etalon de comparație apa, iar eventualele colorații se compară cu etaloane de culoare, conform prevederilor de la „Aspectul soluției” (IX.C.2).

Miros. Cînd la alineatul „Descriere” se prevede „fără miros”, în scopul verificării absenței mirosului se procedează astfel: atît pentru substanțele solide cît și pentru lichide se examinează proba de analizat imediat după deschiderea recipientului; dacă se percepe vreun miros, 1 — 2 g substanță se aduc imediat într-un recipient deschis și se determină din nou mirosul după 15 min; dacă se mai percepe un miros, substanța nu este corespunzătoare.

Cînd se urmărește perceperea unui miros se procedează astfel:

— în cazul substanțelor solide, 1 — 2 g substanță fin pulverizată se aduc într-un strat subțire pe o suprafață de aproximativ 20 cm² și se miroase de la o distanță de 2 — 4 cm;

— în cazul substanțelor lichide, se ımbibă o hîrtie de filtru de aproximativ 100 cm² cu aproximativ 2 ml lichid și se miroase de la o distanță de 2 — 4 cm.

Prin „miros caracteristic” se ıntelege că mirosul perceput nu poate fi confundat, acesta fiind specific produsului respectiv.

Gust. Pentru controlul gustului se ia o cantitate mică de substanță și se aduce pe limbă.

Pentru substanțele toxice și pentru substanțele cu gust pronunțat acru sau amar se prepară o soluție din 0,1 g substanță în 10 ml apă. Cu această soluție se ımbibă o fișie de hîrtie de filtru cu dimensiunea de 5 \times 50 mm și se atinge hîrtia cu virful limbii.

Pentru lichidele netoxice se ımbibă hîrtia de filtru cu lichidul respectiv și aceasta se atinge cu virful limbii.

IX.C. DETERMINĂRI FIZICE, FIZICO-CHIMICE ȘI CHIMICE

IX.C.1. SOLUBILITATE

În monografiile, prevederile de la alineatul „Solubilitate” au un caracter orientativ privind solubilitatea substanțelor în diferiți solvenți. Prevederile înscrise în cadrul altor alineate, cum ar fi „Solubilitatea în alcool”, au un caracter obligatoriu, fiind considerate teste de puritate.

Solubilitatea poate fi exprimată prin specificarea volumului de solvent (în mililitri) necesar pentru a dizolva 1 g substanță solidă sau 1 ml substanță lichidă, la temperatura de 20 ± 2 °C. Diferitele solubilități pot fi exprimate și cu ajutorul unor expresii; în acest caz prevederile de solubilitate se referă la temperatura de 20 ± 5 °C. Semnificația acestor expresii este redată în tabelul următor:

Expresii folosite	Volumul de solvent (în mililitri) necesar pentru a dizolva 1 g substanță solidă sau 1 ml substanță lichidă
foarte ușor solubil	cel mult 1 ml
ușor solubil	de la 1 ml până la 10 ml
solubil	de la 10 ml până la 30 ml
puțin solubil	de la 30 ml până la 100 ml
foarte puțin solubil	de la 100 ml până la 500 ml
greu solubil	de la 500 ml până la 1 000 ml
foarte greu solubil	de la 1 000 ml până la 10 000 ml
practic insolubil	mai mult de 10 000 ml

Verificarea solubilității substanțelor farmaceutice nu este necesar să se efectueze în toți solvenții prevăzuți în monografie, ci este necesar să se controleze solubilitatea în cel puțin doi solvenți diferiți. Dacă se constată prezența unor impurități insolubile, se verifică solubilitatea și în ceilalți solvenți prevăzuți.

Cînd se prevede solubilitatea în soluții de acizi sau în soluții de baze nu se precizează volumul din soluția respectivă, deoarece dizolvarea are loc ca urmare a unei reacții chimice.

Pentru determinarea solubilității substanțelor solide, substanța fin pulverizată, cîntărită cu o exactitate de 10 mg, se agită pînă la dizolvare cu volumul de solvent prevăzut în monografia respectivă sau cu volumul de solvent prevăzut în tabel la limita superioară.

În cazul substanțelor solide care se dizolvă prin încălzire sau la temperatura camerei după un timp mai îndelungat („în timp”) se procedează astfel:

— amestecul de substanță solidă fin pulverizată și solvent se încălzește la aproximativ 50 °C pînă la dizolvare, se înlocuiește solventul evaporat, se răcește sub agitare și se verifică solubilitatea după ce soluția s-a ținut la 20 ± 2 °C timp de 2 h;

— cînd trebuie evitată încălzirea, amestecul de substanță solidă fin pulverizată și solvent se agită cîte 5 s, din 5 în 5 min; substanța trebuie să se dizolve în timp de 30 min.

La grăsimi, ceruri și parafine, solubilitatea se determină prin agitarea acestora cu solventul prevăzut, pînă la dizolvarea sau topirea acestora, adăugarea solventului, agitare pînă la răcire și verificarea solubilității după ce soluția s-a ținut la 20 ± 2 °C timp de 2 h.

Expresia „miscibil” este atribuită substanțelor lichide care se pot amesteca în orice proporție cu solventul prevăzut. Cînd în amestec are loc o degajare de căldură, verificarea solubilității substanțelor respective se efectuează după 2 h de la dizolvare, timp în care amestecul este ținut la 20 ± 2 °C.

Cînd se folosesc solvenți volatili, determinările se efectuează în flacoane cu dop rotat.

Masa substanței luate în lucru pentru determinarea solubilității se calculează astfel încît să rezulte, de obicei, 10 — 20 ml soluție. În cazul substanțelor ușor solubile, precum și în cazul substanțelor foarte costisitoare, se prepară numai 1 — 2 ml soluție.

Substanța se consideră dizolvată cînd soluția examinată cu ochiul liber nu mai prezintă particule în suspensie. Nu se iau în considerare urmele de impurități mecanice (de ex. filamente de hîrtie de filtru, vată sau particule de praf) dacă soluția, fără a fi filtrată, corespunde etalonului de transparență și dacă după un repaus de 1 h aceste impurități nu formează un reziduu vizibil.

IX.C.2. ASPECTUL SOLUȚIEI

Prin dizolvarea substanțelor în concentrațiile și în solvenții prevăzuți în monografiile trebuie să se obțină, după caz, soluții limpezi, transparente, opalescente sau tulburi, incolore sau slab colorate.

Pentru aprecierea limitelor admise de claritate sau de colorație se recurge la compararea soluțiilor de analizat cu soluții-etalon.

Compararea volumelor egale din soluția de analizat și din soluția-etalon se efectuează în eprubete incolore, cu diametrele (interior și exterior) egale. Compararea se efectuează cu 10 ml soluție, dacă nu se prevede altfel.

Claritatea (transparența, opalescența, turbureala) sau colorația soluției de analizat se consideră corespunzătoare dacă acestea nu depășesc claritatea sau colorația unei soluții-etalon.

Claritatea soluției. Pentru soluția la care în monografia respectivă se prevede „trebuie să fie limpede” se folosește ca etalon de comparație un volum egal din solventul folosit la preparare.

Pentru soluția la care în monografia respectivă se prevede „trebuie să fie cel mult transparentă” respectiv „cel mult opalescentă” sau „cel mult turbure” se folosesc următoarele etaloane de comparație:

Etalon de transparență (E.tr.): 10,0 mg caolin (R) în 1 000 ml apă.

Etalon de opalescență (E.o.): 30,0 mg caolin (R) în 1 000 ml apă.

Etalon de turbureală (E.tb.): 50,0 mg caolin (R) în 1 000 ml apă.

Preparare. Pulberea de caolin (R) se triturează cu 2 ml apă, într-un mojar. Amestecul se aduce cantitativ cu apă într-un balon cotat și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Compararea clarității soluțiilor se efectuează privind straturile de lichid orizontal, pe un fond negru.

Observație. Soluțiile-etalon pentru determinarea clarității soluției se prepară la nevoie. Se pot folosi timp de 5 – 6 h de la preparare. Se agită înainte de folosire.

Colorația soluției. Pentru soluția la care în monografia respectivă se prevede „trebuie să fie incoloră” se folosește ca etalon de comparație un volum egal din solventul folosit la preparare.

Pentru soluțiile la care se admite o eventuală colorație se folosesc ca etaloane de comparație etaloane de culoare.

Compararea colorațiilor respective se efectuează privind straturile de lichid de sus în jos, pe un fond alb.

Pentru prepararea etaloanelor de culoare se folosesc următoarele soluții:

Soluție-etalon de cobalt (cobalt-E.c.). 6,5 g clorură de cobalt (II) (R) se dizolvă în 70 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Determinarea concentrației. 5 ml soluție-etalon de cobalt se diluează cu 200 ml apă, într-un flacon de 500 ml, se adaugă 5 ml acetat de amoniu (R) soluție saturată, murexid (I) și amoniac 100 g/l (R) până la colorație galben-portocalie și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație violetă.

1 ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01189 g $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Soluția se aduce la concentrația de 60 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{ml}$, prin diluare cu acid clorhidric 10 g/l (R).

Soluție-etalon de fer (fer-E.c.). 5,0 g clorură de fer (III) (R) se dizolvă în 70 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Determinarea concentrației. 10 ml soluție-etalon de fer se diluează cu 15 ml apă, într-un flacon cu dop rodat, se adaugă 5 ml acid clorhidric 100 g/l (R), 2 g iodură de potasiu (R) și se ține la întuneric timp de 10 min. Se diluează cu 100 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02703 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Soluția se aduce la concentrația de 45 mg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{ml}$, prin diluare cu acid clorhidric 10 g/l (R).

Soluție-etalon de cupru (cupru-E.c.). 6,5 g sulfat de cupru (II) (R) se dizolvă în 70 ml acid clorhidric 10 g/l (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Determinarea concentrației. La 10 ml soluție-etalon de cupru se adaugă 4 ml acid acetic 300 g/l (R), 2 g iodură de potasiu (R), într-un flacon cu dop rodat și se ține la întuneric timp de 10 min. Se agită și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galbenă. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până la dispariția colorației albastre.

1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02497 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Soluția se aduce la concentrația de 62 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}/\text{ml}$, prin diluare cu acid clorhidric 10 g/l (R).

Soluție-etalon de dicromat (dicromat-E.c.). 0,55 g dicromat de potasiu (R) se dizolvă în 70 ml acid sulfuric (R) 10 g/l și se completează cu același solvent la 100 ml.

Determinarea concentrației. La 20 ml soluție-etalon de dicromat se adaugă 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 2 g iodură de potasiu (R), într-un flacon cu dop rodat și se ține la întuneric timp de 10 min. Se diluează cu 100 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-verzuie. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitând energic, până când colorația albastră devine verzuie.

1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,004903 g $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Soluția se aduce la concentrația de 4,9 mg $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{ml}$, prin diluare cu acid sulfuric (R) 10 g/l.

Observație. Soluțiile-etalon de culoare se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină. Se pot folosi timp de trei luni de la preparare.

IX.C.3. DENSITATE RELATIVĂ

Densitatea relativă d_{20}^{20} a unei substanțe este raportul dintre masa unui volum din acea substanță la 20 °C și masa unui volum egal de apă la 20 °C.

Densitatea relativă d_4^{20} a unei substanțe este raportul dintre masa unui volum din acea substanță la 20 °C și masa unui volum egal de apă la 4 °C.

Masa volumică (densitate) ρ_{20} a unei substanțe este raportul dintre masa și volumul substanței respective la 20 °C; unitatea de măsură SI pentru masa volumică este kilogram pe metru cub ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$).

Relațiile numerice dintre cele trei mărimi sînt următoarele:

$$\rho_{20} = 998,202 \cdot d_{20}^{20} \text{ sau } d_{20}^{20} = 1,00180 \cdot 10^{-3} \cdot \rho_{20};$$

$$\rho_{20} = 999,972 \cdot d_4^{20} \text{ sau } d_4^{20} = 1,00003 \cdot 10^{-3} \cdot \rho_{20};$$

$$d_{20}^{20} = 1,00177 \cdot d_4^{20} \text{ sau } d_4^{20} = 0,99823 \cdot d_{20}^{20}.$$

Determinarea densității relative, în funcție de precizia necesară, se efectuează cu densimetre, cu balanța Mohr-Westphal sau cu picnometre.

Determinarea densității relative a lichidelor cu densimetre

Tehnica de lucru. Proba de analizat se introduce într-un cilindru de sticlă și se determină informativ densitatea cu un densimetru explorator (0,6 — 1,6), apoi se introduce densimetru corespunzător. Densimetru trebuie astfel introdus încît să nu atingă peretele sau fundul cilindrului de sticlă. Se citește pe scara densimetrului valoarea care corespunde gradației situate în planul suprafeței lichidului. Determinarea se efectuează la temperatura de 20 °C.

Precizia determinării este la a doua zecimală.

Determinarea densității relative a lichidelor cu balanța Mohr-Westphal

Tehnica de lucru. Balanța Mohr-Westphal se echilibrează cu ajutorul șuruburilor de reglare. Plutitorul se introduce în apă la 20 °C și se echilibrează cu călărețul cel mai mare, care se atîrnă de cîrligul pe care este fixat plutitorul. Plutitorul se usucă, se cufundă în proba de analizat adusă la temperatura de 20 °C și se echilibrează cu ajutorul călăreștilor mai mici în ordinea descrescîndă a maselor.

Cînd densitatea lichidului este 1 sau mai mare decît 1, călărețul cel mai mare se atîrnă de cîrligul pe care este fixat plutitorul. Cînd densitatea lichidului este mai mică decît 1, călărețul cel mai mare se atîrnă de diviziunile brațului lung al balanței.

Precizia determinării este la a treia zecimală.

Determinare densității relative a lichidelor cu picnometre

Tehnica de lucru. Se cîntărește picnometru gol, se umple cu apă la 20 °C și se cîntărește din nou. Diferența dintre masa picnometrului cu apă și a picnometrului gol reprezintă masa volumului de apă la 20 °C (m_1). Picnometru se golește, se usucă, se umple cu proba de analizat adusă la temperatura de 20 °C și se cîntărește. Diferența dintre masa picnometrului cu lichid și a picnometrului gol reprezintă masa volumului de lichid la 20 °C (m).

Densitatea relativă a lichidului se calculează conform formulei:

$$d_{20}^{20} = \frac{m}{m_1}$$

în care:

d_{20}^{20} = densitatea relativă;

m = masa volumului de lichid (în grame);

m_1 = masa volumului de apă (în grame).

Precizia determinării este la a patra zecimală.

Determinarea densității relative la grăsimi solide și la ceară

Tehnica de lucru. Se cîntărește picnometru gol (m_1), apoi picnometru cu apă la temperatura de 20 °C (m_4). Picnometru se golește și se usucă. Cu ajutorul unei pipete sau cu o pîlnie mică cu tijă subțire se toarnă în picnometru grăsimile sau ceara topită, în cantitate suficientă, astfel încît să ocupe o treime sau jumătate din volumul picnometrului. Picnometru se ține fără

dop în apă încălzită la aproximativ 70 °C, timp de 1 h, se răcește la 20 °C și se cîntărește (m_2). Se umple cu apă, se aduce la temperatura de 20 °C, se completează la semn și se cîntărește din nou (m_3). La suprafața de contact dintre grăsime sau ceară și apă nu trebuie să se observe bule de aer.

Densitatea relativă se calculează conform formulei:

$$d_{20}^{20} = \frac{m_2 - m_1}{(m_4 + m_2) - (m_1 + m_3)}$$

în care:

d_{20}^{20} = densitatea relativă;

m_1 = masa picnometrului gol (în grame);

m_2 = masa picnometrului cu grăsime solidă sau ceară (în grame);

m_3 = masa picnometrului cu grăsime solidă sau ceară și cu apă (în grame);

m_4 = masa picnometrului cu apă (în grame).

IX.C.4. PUTERE ROTATORIE

Puterea rotatorie este proprietatea substanțelor optic active de a devia planul de polarizare al luminii polarizate. Puterea rotatorie depinde de natura și concentrația substanței, de natura solventului (pentru substanțele solide), de grosimea stratului de lichid sau de soluție, de temperatură și de lungimea de undă a radiației de lumină care trece prin lichid sau prin soluție. Măsurarea puterii rotatorii a substanțelor farmaceutice se folosește pentru identificarea și determinarea purității, precum și pentru dozare.

Puterea rotatorie specifică $[\alpha]_D^{20}$ este rotația planului de polarizare, exprimată în radianți (rad), determinată de un strat cu grosimea de 1 m dintr-un lichid sau dintr-o soluție care conține 1 kg substanță optic activă în 1 m³ soluție, măsurată la temperatura t și la lungimea de undă λ . Unitatea de măsură SI pentru puterea rotatorie specifică este radian-metru pătrat pe kilogram ($\text{rad} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$); practic, se folosește ca unitate de măsură miliradian-metru pătrat pe kilogram ($\text{mrad} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$).

Farmacopeea adoptă următoarele definiții convenționale:

Puterea rotatorie α_D^{20} a unui lichid este unghiul de rotație α al planului de polarizare, exprimat în grade (°), la lungimea de undă a radiației D a sodiului ($\lambda = 589,3$ nm — valoare medie a dubletului cu lungimile de undă de 589,0 nm și 589,6 nm), măsurat la 20 °C pe un strat cu o grosime de 1 dm.

Puterea rotatorie specifică $[\alpha]_D^{20}$ a unui lichid este unghiul de rotație α al planului de polarizare, exprimat în grade (°), la lungimea de undă a radiației D a sodiului ($\lambda = 589,3$ nm), măsurat la 20 °C pe lichidul de analizat, raportat la un strat cu o grosime de 1 dm și împărțit la masa volumică exprimată în grame pe centimetru cub.

Puterea rotatorie specifică $[\alpha]_D^{20}$ a unei substanțe în soluție este unghiul de rotație α al planului de polarizare, exprimat în grade (°), la lungimea de undă a radiației D a sodiului ($\lambda = 589,3$ nm), măsurat la 20 °C pe soluția substanței de analizat, raportat la un strat cu o grosime de 1 dm și la o con-

centrație de 1 g substanță pe mililitru. Puterea rotatorie specifică a unei substanțe solide este întotdeauna definită față de solventul prevăzut și de concentrația dată.

În sistemul convențional adoptat de farmacopee, puterea rotatorie specifică este exprimată în grade-mililitru pe decimetru și pe gram $[(^{\circ}) \cdot \text{ml} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}]$.

Conversiunea celor două unități de măsură (unitatea SI și unitatea convențională) se efectuează conform formulei:

$$[\alpha_m]_{\text{D}}^{20} = [\alpha]_{\text{D}}^{20} \cdot 0,1745$$

Determinarea puterii rotatorii se efectuează cu ajutorul *polarimetrului* care permite citiri reproductibile ($\pm 0,05^{\circ}$), la lungimea de undă a radiației D a sodiului ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$), la $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, după ce aparatul a fost adus, în prealabil, în punctul zero cu tubul polarimetric închis la ambele capete, gol, în cazul substanțelor lichide și umplut cu solventul prevăzut, în cazul substanțelor solide. Se folosesc tuburi polarimetrice cu lungimea de 2 dm, dacă nu se prevede altfel.

În cazul substanțelor solide, acestea se cântăresc la balanța analitică; soluția se prepară într-un balon cotat în solventul prevăzut și se introduce în tubul polarimetric. În monografia substanței respective se menționează în paranteză concentrația soluției (% m/V), solventul folosit și, cînd este cazul, raportarea la substanța uscată sau la substanța anhidră.

În cazul substanțelor lichide, acestea se introduc direct în tubul polarimetric.

Soluțiile și lichidele care nu sînt limpezi se folosesc după filtrare și îndepărtarea primelor porțiuni din filtrat.

Se efectuează cel puțin cinci citiri și se calculează valoarea medie.

Puterea rotatorie dextrogiră și levogiră se notează prin semnul (+) și respectiv prin semnul (-).

Puterea rotatorie specifică se calculează conform următoarelor formule:

$$\text{— pentru substanțe lichide: } [\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho_{20}}$$

$$\text{— pentru substanțe în soluție: } [\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

Concentrația în substanța de analizat a unei soluții se calculează conform următoarelor formule:

$$c = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]_{\text{D}}^{20}}; \quad c' = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]_{\text{D}}^{20} \cdot \rho_{20}}$$

în care:

- c = concentrația în substanța de analizat a soluției (% m/V);
- c' = concentrația în substanța de analizat a soluției (% m/m);
- α = unghiul de rotație citit la $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, cu semnul (+) sau (-) după sensul rotației (în grade);

- l = grosimea stratului (lungimea tubului polarimetric, în decimetri);
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = puterea rotatorie specifică;
- ρ_{20} = masa volumică a soluției, la 20°C (în grame pe centimetru cub).
Practic, în farmacopee, masa volumică se înlocuiește cu densitatea relativă la 20°C .

IX.C.5. INDICI

IX.C.5.1. INDICE DE ACIDITATE

Prin indice de aciditate se înțelege numărul de miligrame de hidroxid de potasiu necesar pentru neutralizarea acizilor grași liberi conținuți în 1 g probă de analizat (uleiuri volatile, uleiuri grase, balsamuri, ceruri etc.).

Tehnica de lucru. Se cântăresc la balanța analitică 5 g probă de analizat, dacă nu se prevede altfel. Se dizolvă în 50 ml amestec, format din volume egale de alcool (R) și eter (R), neutralizat în prealabil la fenolftaleină-soluție (I) (dacă este necesar, dizolvarea se efectuează prin încălzire pe baie de apă, la reflux) și se titrează cu hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în apă până la colorație roz.

Indicele de aciditate se calculează conform formulei:

$$I_A = \frac{5,61 \cdot V}{m}$$

în care:

- I_A = indice de aciditate;
- V = volumul de hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în apă folosit la titrare (în mililitri);
- m = masa probei luate în lucru (în grame);
- 5,61 = numărul de miligrame de hidroxid de potasiu corespunzător la 1 ml hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în apă.

Dacă în timpul titrării apare o turbureală se mai adaugă amestec de alcool-eter până la redizolvare.

Observație. În cazul balsamurilor se ia în lucru 1 g probă de analizat.

IX.C.5.2. INDICE DE ESTER

Prin indice de ester se înțelege numărul de miligrame de hidroxid de potasiu necesar pentru neutralizarea acizilor grași rezultați din saponificarea a 1 g probă de analizat.

Indicele de ester se calculează conform formulei:

$$I_E = I_S - I_A$$

în care:

- I_E = indice de ester;
- I_S = indice de saponificare;
- I_A = indice de aciditate.

IX.C.5.3. **INDICE DE HIDROXIL**

Prin indice de hidroxil se înțelege numărul de miligrame de hidroxid de potasiu echivalent cu acidul acetic consumat prin acetilarea a 1 g probă de analizat.

Masa probei luate în lucru și volumul reactivului de acetilare folosite pentru determinare sînt în funcție de mărimea indicelui de hidroxil, conform prevederilor din următorul tabel:

<i>Indice de hidroxil</i>	<i>Probă luată în lucru (în grame)</i>	<i>Reactiv de acetilare (în mililitri)</i>
de la 10 pînă la 100	2	5,0
mai mult de 100 pînă la 150	1,5	5,0
mai mult de 150 pînă la 200	1	5,0
mai mult de 200 pînă la 250	0,75	5,0
mai mult de 250 pînă la 300	0,6 sau 1,2	5,0 sau 10,0
mai mult de 300 pînă la 350	1	10,0
mai mult de 350 pînă la 700	0,75	15,0
mai mult de 700 pînă la 950	0,5	15,0

Tehnica de lucru. La proba luată în lucru, cîntărită la balanța analitică, se adaugă reactivul de acetilare (anhidridă acetică *R* 250 g/l în piridină anhidră *R*), într-un balon cu dop rodat și se încălzește în baia de apă, la reflux, timp de 1h. După răcire se adaugă prin refrigerent 5 ml apă. Dacă la adăugarea apei apare o turbureală se adaugă piridină anhidră (*R*) pînă la dispariția acesteia și se notează volumul de piridină adăugat. Se continuă încălzirea în baia de apă, la reflux, timp de 10 min. După răcire se spală pereții refrigerentului și ai balonului cu 5 ml alcool (*R*) neutralizat în prealabil la fenolftaleină-soluție (*I*). Soluția se titrează cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool, în prezența fenolftaleinei-soluție (*I*), pînă la colorație roz.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor, ținînd seama și de volumul de piridină anhidră (*R*) adăugat pentru dispariția unei eventuale turbureli.

Indicele de hidroxil se calculează conform formulei:

$$I_H = \frac{(V_1 - V_2) \cdot 28,05}{m} + I_A$$

în care:

- I_H = indice de hidroxil;
- V_1 = volumul de hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool folosit la titrarea probei-martor (în mililitri);
- V_2 = volumul de hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

- m = masa probei luate în lucru (în grame);
- I_A = indice de aciditate;
- 28,05 = numărul de miligrame de hidroxid de potasiu corespunzător la 1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool.

IX.C.5.4. **INDICE DE IOD**

Prin indice de iod se înțelege numărul de grame de iod fixat de 100 g probă de analizat.

Masa probei luate în lucru, dacă nu se prevede altfel, este specificată în următorul tabel:

<i>Indice de iod</i>	<i>Probă luată în lucru (în grame)</i>
pînă la 20	1
mai mult de 20 pînă la 60	0,5 - 0,25
mai mult de 60 pînă la 100	0,25 - 0,15
mai mult de 100	0,15 - 0,10

Tehnica de lucru. Proba luată în lucru, cîntărită la balanța analitică, se dizolvă în 20 ml cloroform (*R*) și se adaugă 25,0 ml monobromură de iod 0,1 mol/l, într-un flacon cu dop rodat de 300 ml. Flaconul se închide și se ține la întuneric timp de 30 min, agitînd din cînd în cînd. Se adaugă 15 ml iodură de potasiu-soluție (*R*), 10 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (*I*) și se continuă titrarea, agitînd energic pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Indicele de iod se calculează conform formulei:

$$I_I = \frac{(V_1 - V_2) \cdot 0,01269 \cdot 100}{m}$$

în care:

- I_I = indice de iod;
- V_1 = volumul de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosit la titrarea probei-martor (în mililitri);
- V_2 = volumul de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);
- m = masa probei luate în lucru (în grame);
- 0,01269 = numărul de grame de iod corespunzător la 1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l.

Observație. Dacă proba luată în lucru consumă mai mult de jumătate din volumul de monobromură de iod 0,1 mol/l determinarea indicelui de iod se repetă, luînd în lucru o masă mai mică de produs.

IX.C.5.5. INDICE DE PEROXID

Prin indice de peroxid se înțelege numărul de mililitri de tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l oxidat de iodul eliberat din acidul iodhidric prin acțiunea peroxidizilor din 1 g probă de analizat.

Tehnica de lucru. 5 g probă de analizat, cîntărite la balanța analitică, se dizolvă, prin agitare sau prin încălzire, într-un amestec format din 18 ml acid acetic (R) și 12 ml cloroform (R), într-un flacon cu dop rodat. După răcire se adaugă o soluție proaspăt preparată din 1 g iodură de potasiu (R) și 1 ml apă și se agită energic timp de 1 min. Se adaugă 30 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Indicele de peroxid se calculează conform formulei:

$$I_p = \frac{10(V_2 - V_1)}{m}$$

în care:

I_p = indice de peroxid;

V_1 = volumul de tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l folosit la titrarea probei-martor (în mililitri);

V_2 = volumul de tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

m = masa probei luate în lucru (în grame).

IX.C.5.6. INDICE DE REFRACTIE

Prin indice de refracție față de aer (n) se înțelege raportul dintre viteza luminii în aer și viteza luminii în proba de analizat. Indicele de refracție este egal cu raportul dintre sinusul unghiului de incidență (α) și sinusul unghiului de refracție (β).

$$n = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}$$

Valoarea indicelui de refracție este în funcție de natura probei de analizat, de temperatură, de presiune și de lungimea de undă a razei de lumină, iar în cazul soluțiilor și de concentrația soluției și de natura solvențului.

Indicele de refracție (n_D^t) se referă la lungimea de undă D a sodiului ($\lambda = 589,3$ nm) și, dacă nu se prevede altfel, se determină la $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (n_D^{20}).

Determinarea indicelui de refracție se efectuează cu ajutorul *refractometrului*. Părțile principale ale unui refractometru sînt: două prisme (între care se aduce lichidul de analizat), ocularul și scala cu diviziuni.

În general, refractometrul folosește lumina obișnuită, însă fiind prevăzut cu un compensator pentru lumina albă, citirea corespunde indicelui de refracție pentru lungimea de undă D a sodiului.

Etalonarea aparatului trebuie efectuată periodic cu ajutorul unor substanțe cu indice de refracție constant, exact stabilit (de ex. monobrom-naftalină, cu indice de refracție 1,6588 la 20°C) sau cu ajutorul apei distilate, cu indice de refracție 1,3330 la 20°C .

Tehnica de lucru. Cîteva picături din lichidul de analizat se aduc între prismele refractometrului. În cîmpul vizual al ocularului se observă două zone, delimitate între ele: una luminoasă și cealaltă întunecată. Limita dintre zona luminoasă și cea întunecată se aduce exact la punctul de încrucișare al firelor reticulare. Pe scala aparatului se citește direct valoarea indicelui de refracție raportată la lungimea de undă D a sodiului.

Citirea se efectuează cu o precizie de trei zecimale și, dacă este cazul, se aproximează și a patra zecimală.

IX.C.5.7. INDICE DE SAPONIFICARE

Prin indice de saponificare se înțelege numărul de miligrame de hidroxid de potasiu necesar pentru neutralizarea acizilor liberi și a acizilor rezultați din saponificarea a 1 g probă de analizat.

Tehnica de lucru. La 2 g probă de analizat, cîntărite la balanța analitică, se adaugă 25,0 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool, într-un balon cu dop rodat și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, pînă nu se mai observă picături de grăsime la suprafața lichidului (30 — 60 min). Soluția se diluează cu 25 ml apă proaspăt fiartă și adusă la aproximativ 80°C , se adaugă fenoftaleină-soluție (I) și se titrează imediat cu acid clorhidric 0,5 mol/l pînă la dispariția colorației roz.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Indicele de saponificare se calculează conform formulei:

$$I_s = \frac{(V_1 - V_2) \cdot 28,05}{m}$$

în care:

I_s = indice de saponificare;

V_1 = volumul de acid clorhidric 0,5 mol/l folosit la titrarea probei-martor (în mililitri);

V_2 = volumul de acid clorhidric 0,5 mol/l folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

m = masa probei luate în lucru (în grame);

28,05 = numărul de miligrame de hidroxid de potasiu corespunzător la 1 ml hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool.

IX.C.6. SUBSTANȚE NESAPONIFICABILE

Prin substanțe nesaponificabile se înțeleg substanțele nevolatile la 105 °C, obținute din uleiuri, ceruri etc., după saponificare cu un hidroxid alcalin și extracție cu un solvent organic.

Tehnica de lucru. La 5 g probă de analizat, cîntărite la balanța analitică, se adaugă 50 ml hidroxid de potasiu (R) 2 mol/l în alcool (R), într-un balon cu dop rodat și se încălzește în baia de apă, la reflux, timp de 1 h, agitînd din cînd în cînd. Conținutul balonului se aduce cantitativ într-o pîlnie de separare, prin spălarea balonului și a refrigerentului cu 100 ml apă încălzită la aproximativ 80 °C. După răcire, soluția din pîlnie se agită, cu precauție, de trei ori cu cîte 100 ml eter (R). Extractele eterice, reunite într-o altă pîlnie de separare, se agită, cu precauție, de trei ori cu cîte 40 ml apă. După separarea și îndepărtarea stratului apos, stratul eteric se spală de trei ori alternativ cu cîte 40 ml hidroxid de potasiu (R) 30 g/l și 40 ml apă. În continuare, soluția eterică se spală, în repetate rînduri, cu cîte 40 ml apă, pînă cînd apele de spălare sînt neutre la fenolftaleină-soluție (I). Soluția eterică se filtrează cantitativ prin sulfat de sodiu anhidru (R), într-un balon în prealabil cîntărit. Eterul se distilează în baia de apă la aproximativ 45 °C, pînă la siccitate, iar la reziduu se adaugă 6 ml acetonă (R). Se încălzește pe baia de apă pînă la îndepărtarea acetonei și balonul cu reziduu se usucă la etuvă, la 105 °C pînă la masă constantă. Reziduu obținut reprezintă substanțele nesaponificabile și se raportează la 100 g produs vegetal.

Reziduu se dizolvă în 20 ml alcool (R) neutralizat în prealabil la fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în alcool pînă la colorație roz. Folosirea la dozare a unui volum de hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în alcool mai mare de 0,2 ml arată că separarea celor două straturi, apos și eteric, a fost incompletă și determinarea trebuie repetată.

IX.C.7. PUNCT DE FIERBERE

Punctul de fierbere al unui lichid este temperatura corectată la care presiunea de vapori a lichidului este egală cu 101,3 kPa (760 mmHg).

Pentru determinarea punctului de fierbere se folosește o eprubetă prevăzută cu un dop perforat la mijloc, astfel încît să se poată introduce un termometru la care se atașează un tub capilar închis la partea superioară. Dopul este prevăzut lateral cu un șanț longitudinal. Eprubeta se introduce într-un balon care conține parafină lichidă (R).

Tehnica de lucru. Lichidul de analizat se introduce în eprubetă și termometrul cu tubul capilar se cufundă în lichid. Încălzirea se efectuează treptat, astfel încît temperatura să crească cu 2 — 3 °C/min. La început are loc o ușoară degajare de bule de gaz de la capătul inferior al tubului capilar. În momentul cînd se ajunge la punctul de fierbere și în lichid

apare un lanț continuu de bule de gaz, becul se îndepărtează. Viteza de degajare a bulelor de gaz scade și cînd degajarea acestora încetează și lichidul are tendința de a fi absorbit în tubul capilar termometrul arată temperatura de fierbere.

Dacă determinarea se efectuează la o altă presiune, diferită de presiunea normală, temperaturile de fierbere citite trebuie corectate pentru presiunea normală, conform formulei:

$$t_1 = t_2 + k(p_1 - p_2)$$

în care:

t_1 = temperatura corectată;

t_2 = temperatura citită;

k = factor de corecție prevăzut în tabel;

p_1 = 101,3 cînd presiunea barometrică este măsurată în kilopascali sau 760 cînd presiunea barometrică este măsurată în milimetri coloană de mercur;

p_2 = presiunea barometrică din timpul determinării.

Valoarea factorului de corecție (k) depinde de punctul de fierbere al lichidului de analizat, conform prevederilor din următorul tabel:

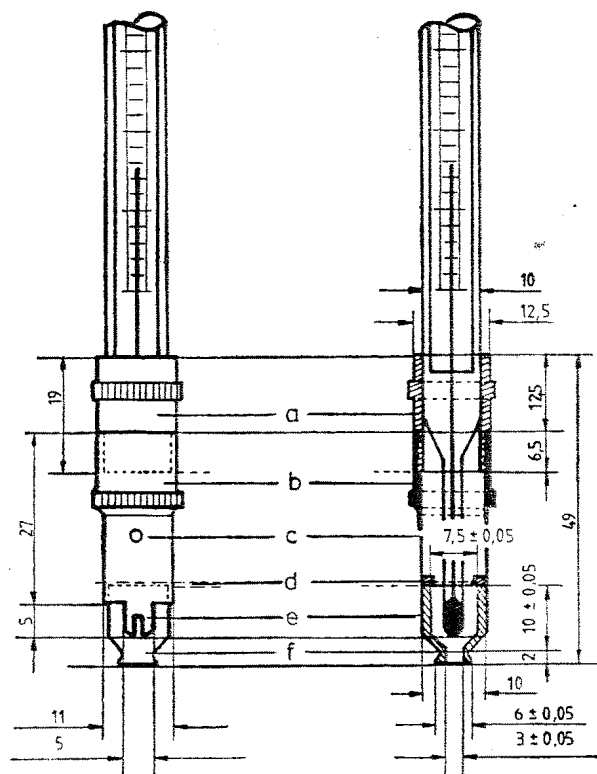
Punct de fierbere (în grade Celsius)	Factor de corecție (k)	
	(în kilopascali)	(în milimetri coloană de mercur)
pînă la 100	0,3000	0,040
mai mult de 100 pînă la 140	0,3375	0,045
mai mult de 140 pînă la 190	0,3750	0,050
mai mult de 190 pînă la 240	0,4125	0,055
mai mult de 240	0,4500	0,060

IX.C.8. PUNCT DE PICURARE

Prin punct de picurare se înțelege temperatura la care se desprinde prima picătură din substanța încălzită în aparatul Ubbelohde reprezentat în figură.

Determinarea se efectuează la produsele de consistență solidă sau moale care prin încălzire se topec și curg.

Aparatul este format din două manșoane metalice (a) și (b) asamblate prin înșurubare. Manșonul metalic (a) este fixat la un termometru cu mercur. Termometrul trebuie astfel gradat încît intervalul care reprezintă 1 °C să aibă dimensiunea de 1 mm. Baza rezervorului cu mercur trebuie să se găsească la nivelul marginii inferioare a două lame (e) care string manșonul metalic (b). Manșonul metalic (b) are un orificiu lateral (c)



Aparatul Ubbelohde.

care permite egalizarea presiunii și este prevăzut cu trei puncte de oprire (d) pentru cupa metalică (f) de formă cilindrică. Cupa metalică (f) se montează în manșonul metalic (b) până la punctele de oprire (d). Aparatul pentru determinarea punctului de picurare este menținut suspendat în centrul unei eprubete, cu lungimea de 200 mm și diametrul de 40 mm, care servește ca baie de aer.

Tehnica de lucru. Cupa metalică (f) se umple cu proba de analizat (netopită) evitând golurile de aer; se îndepărtează excesul de substanță de la cele două extremități ale cupei. Cupa metalică (f) se fixează între cele două lame (e) împingând-o până la nivelul punctelor de oprire (d) din manșonul metalic (b) și se îndepărtează din nou excesul de substanță. În timpul determinării, orificiul lateral (c) trebuie să rămână liber. Dispozitivul se fixează într-o eprubetă cu ajutorul unui dop de cauciuc prin care pătrunde termometrul. Marginea de jos a cupei metalice (f) se află la 25 mm de fundul eprubetei pe care se aplică o rondelă de hirtie de

filtru care se schimbă la fiecare determinare. Eprubeta cu dispozitivul montat se fixează cu o clemă și se introduce într-un pahar de laborator de 1 000 ml, de înălțime potrivită, care conține apă sau parafină lichidă, astfel încât lichidul să ajungă pînă la 150 mm de la partea inferioară a eprubetei. Lichidul din pahar se încălzește, se agită cu o baghetă de sticlă, pînă cînd termometrul arată o temperatură cu 10 °C sub punctul de picurare presupus și se continuă încălzirea, astfel încît temperatura să se ridice cu 1 °C/min. Se notează temperatura cînd se desprinde prima picătură din cupa metalică (f).

Se consideră punct de picurare valoarea medie a trei determinări, între care nu trebuie să existe o diferență mai mare de 1 °C.

IX.C.9. PUNCT DE SOLIDIFICARE

Prin punct de solidificare sau punct de congelare se înțelege temperatura cea mai ridicată la care o substanță lichidă sau o substanță solidă adusă în stare lichidă prin topire trec din faza lichidă în faza solidă.

Dispozitiv. Determinarea se efectuează într-o eprubetă cu pereții groși, cu diametrul interior de 20 ± 1 mm, prevăzută cu un dop prin care trece un termometru divizat din 0,5 în 0,5 °C și un tub de sticlă deschis la ambele capete, prin care pătrunde un agitator. Agitatorul poate fi o baghetă de sticlă sau o bucată de sîrmă îndoită la un capăt în formă de cerc și apoi în unghi drept. Eprubeta se fixează cu ajutorul unui dop într-o altă eprubetă exterioară cu pereții groși, cu diametrul de aproximativ 35 mm, care servește ca baie de aer. Dispozitivul astfel montat se introduce într-un vas înalt, cu capacitatea de 1 000 ml, care conține apă sau un amestec de răcire, astfel încît nivelul lichidului din vas să se afle deasupra nivelului substanței din eprubetă. Vasul este prevăzut cu un agitator și cu un termometru.

Tehnica de lucru. Aproximativ 10 g substanță lichidă sau substanță solidă topită la o temperatură cu aproximativ 5 °C peste punctul de solidificare presupus se introduc în eprubeta interioară și se fixează termometrul, astfel încît rezervorul cu mercur să se găsească la mijlocul stralului de substanță. Eprubeta astfel pregătită se fixează în eprubeta exterioară și se introduce în apă sau în amestecul de răcire a cărui temperatură trebuie să fie cu aproximativ 5 °C mai scăzută decît punctul de solidificare presupus. Substanța se lasă să se răcească fără a se agita, pînă cînd temperatura ajunge cu 1–2 °C sub punctul de solidificare prevăzut. Se agită pînă cînd lichidul începe să se solidifice. Dacă solidificarea nu începe nici la 5 °C sub punctul de solidificare presupus, aceasta se amorsează prin adaosul citorva cristale de substanță. În timpul solidificării au loc variații de temperatură.

Se consideră punct de solidificare temperatura cea mai ridicată observată în cursul solidificării.

IX.C.10. PUNCT DE TOPIRE

Prin punct de topire se înțelege temperatura la care o substanță se topește complet. Dacă substanța se topește cu descompunere, se consideră punct de topire sau punct de descompunere temperatura la care substanța își schimbă aspectul (se brunifică sau apar bule de gaze).

Determinarea punctului de topire al substanțelor solide pulverizabile se efectuează în dispozitive speciale sau într-un balon Kjeldahl cu capacitatea de 150 – 250 ml, în care se introduce un termometru potrivit, cu diviziuni din 0,5 în 0,5 °C, fixat în balon cu ajutorul unui dop prevăzut cu un șanț longitudinal. La termometru se atașează, cu ajutorul unui inel de cauciuc sau prin aderență, un tub capilar din sticlă, închis la un capăt, cu diametrul interior de aproximativ 1 mm și lungimea de aproximativ 10 cm. În timpul determinării coloana de mercur a termometrului trebuie să se afle în întregime în interiorul balonului. Lichidul de încălzire introdus în balonul Kjeldahl trebuie să ocupe 2/3 din capacitatea acestuia.

Ca lichid de încălzire se folosește apa distilată pentru determinarea punctelor de topire pînă la 70 °C; pentru temperaturi mai înalte se folosește parafina lichidă, acidul sulfuric sau uleiul de silikon.

Tehnica de lucru. Proba de analizat pulverizată și uscată se introduce în tubul capilar și se tasează pentru a forma un strat compact de 3 – 4 mm înălțime. Tubul capilar se atașează la termometru, astfel încît substanța să se găsească la același nivel cu partea mijlocie a rezervorului cu mercur al termometrului. Încălzirea se efectuează astfel încît temperatura să se ridice cu 3 – 4 °C/min. Se citește temperatura la care substanța se topește complet.

În cazul substanțelor care se descompun prin încălzire prelungită, balonul se încălzește, în prealabil, pînă la o temperatură cu aproximativ 10 °C sub punctul de topire presupus, după care se atașează capilarul cu substanța și se continuă încălzirea astfel încît temperatura să se ridice cu 1 – 2 °C/min.

Dacă punctul de topire al probei de analizat nu este cunoscut, se efectuează, în prealabil, o determinare orientativă.

Observație. În unele cazuri, specificate în monografiile, punctul de topire se determină cu un microscop special prevăzut cu un dispozitiv de încălzire.

Determinarea punctului de topire la grăsimi, ceară, rășini și produse asemănătoare

Tehnica de lucru. Un tub de sticlă deschis la ambele capete, cu lungimea de 10 cm, cu diametrul interior de 2 mm și cu grosimea peretelui de 0,5 mm se introduce, prin presare și rotire, în masa solidă ca atare (la unt de cacao) sau în masă solidă topită, astfel încît să se obțină un strat compact cu înălțimea de aproximativ 10 mm. Tubul astfel umplut se ține timp de 24 h la gheață sau la o temperatură sub 15 °C, apoi se atașează la un termometru cu ajutorul unui inel de cauciuc, astfel încît

substanța din tub să se găsească la același nivel cu partea mijlocie a rezervorului cu mercur al termometrului. Se folosește un termometru pînă la 100 °C, cu diviziuni din 0,5 în 0,5 °C. Termometru cu tubul fixat se introduce într-un balon Kjeldahl de 250 ml, care conține apă, astfel încît tubul să fie cufundat sub nivelul apei, pe o porțiune de aproximativ 40 mm. Apa se încălzește, în prealabil, la o temperatură cu aproximativ 5 °C sub punctul de topire presupus. După introducerea tubului încălzirea se continuă, astfel încît temperatura să se ridice cu 1 °C/min.

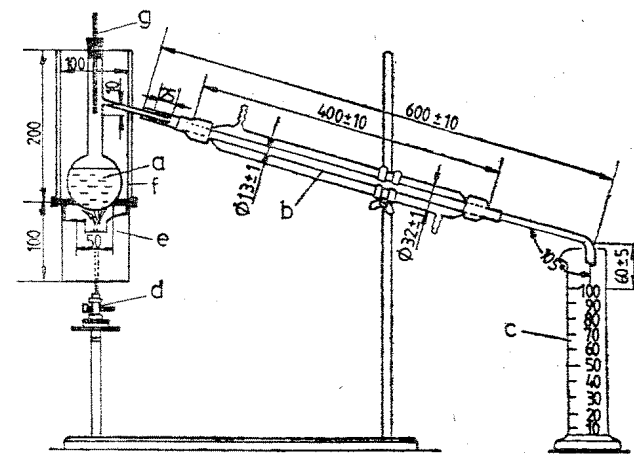
Se consideră punct de topire temperatura la care substanța se deplasează către partea superioară a tubului.

IX.C.11. INTERVAL DE DISTILARE

Intervalul de distilare al unui lichid sau al unei fracțiuni dintr-un lichid este intervalul de temperatură corectat pentru presiunea atmosferică normală de 101,3 kPa (760 mmHg) la care distilează totalitatea lichidului respectiv sau fracțiunea specificată din lichidul respectiv.

Determinarea se efectuează cu aparatul reprezentat în figură (dimensiunile sînt exprimate în milimetri).

Tehnica de lucru. 100 ml lichid de analizat se măsoară cu un cilindru gradat și se introduc într-un balon de distilare (a), în care se găsesc cîteva fragmente de porțelan poros, avînd grijă ca lichidul să nu atingă gîtul balonului și, în special, tubul lateral. Cilindrul (c) folosit ca recipient pentru colectarea distilatului este menținut într-o baie de apă la 20 °C. Balonul se astupă cu un dop străbătut de un termometru (g), gradat din 0,2 în 0,2 °C, astfel încît marginea superioară a rezervorului cu mercur să se găsească la nivelul marginii inferioare a tubului lateral. Balonul de distilare



Aparat pentru determinarea intervalului de distilare.

se introduce într-un dispozitiv cilindric din tablă (e) și (f). Tubul lateral al balonului de distilare se fixează la un refrigerent (b) cu ajutorul unui dop, astfel încât tubul să depășească dopul în interiorul refrigerentului cu 25 — 35 mm. Dacă punctul de fierbere al lichidului este mai mare de 160 °C se folosește un refrigerent cu aer. Încălzirea cu becul (d) este astfel condusă încât prima picătură de distilat să apară după 5 — 10 min de la începutul încălzirii și lichidul să distileze constant cu o viteză de 4 — 5 ml/min.

În cazul determinării intervalului de distilare al unui lichid se citește temperatura la care distilează primele cinci picături de lichid (temperatura inițială de distilare) și temperatura la care distilează totalitatea lichidului (temperatura finală de distilare). Temperatura inițială și temperatura finală de distilare citite trebuie să corespundă limitelor prevăzute în monografia respectivă.

În cazul determinării intervalului de distilare al unei fracțiuni sau al fracțiunilor specificate dintr-un lichid, acestea se colectează între limitele de temperatură prevăzute în monografia respectivă. Volumele obținute trebuie să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

Dacă determinarea se efectuează la o presiune diferită de presiunea normală, temperaturile de distilare citite trebuie corectate pentru presiunea normală, conform formulei:

$$t_1 = t_2 + k(p_1 - p_2)$$

în care:

t_1 = temperatura corectată;

t_2 = temperatura citită;

k = factor de corecție prevăzut în tabel;

p_1 = 101,3 când presiunea barometrică este măsurată în kilopascali sau 760 când presiunea barometrică este măsurată în milimetri coloană de mercur;

p_2 = presiunea barometrică din timpul determinării.

Valoarea factorului de corecție (k) depinde de temperatura de distilare a lichidului de analizat, conform prevederilor din următorul tabel:

Temperatura de distilare (°C)	Factor de corecție (k)	
	(în kilopascali)	(în milimetri coloană de mercur)
pină la 100	0,3000	0,040
mai mult de 100 pină la 140	0,3375	0,045
mai mult de 140 pină la 190	0,3750	0,050
mai mult de 190 pină la 240	0,4125	0,055
mai mult de 240	0,4500	0,060

Observații. Pentru lichidele care distilează sub 80 °C, încălzirea se efectuează pe baia de apă, cu răcirea foarte activă a refrigerentului.

Distilarea eterului se efectuează pe baia de apă, la 54 — 58 °C. Balonul de distilare este așezat pe o placă de azbest perforată, astfel încât fundul acestuia să închidă complet orificiul și să fie cufundat în apă. Recipientul se închide cu un dop prin care trece o alonjă prevăzută cu un tub lateral pentru egalizarea presiunii și este răcit în apă cu gheață.

IX.C.12. VISCOZITATE

Viscozitatea este proprietatea lichidelor în timpul curgerii de a opune rezistență la alunecarea a două straturi învecinate.

Proprietățile de curgere ale unui lichid se referă la rezistența acestuia față de o forță de forfecare aplicată asupra sa. Din acest punct de vedere se disting: *sisteme de curgere newtoniene*, a căror rezistență la forfecare crește liniar cu viteza de forfecare (viscozitatea rămâne constantă indiferent de viteza de forfecare aplicată în timpul determinării) și *sisteme de curgere nenevtoniene*, a căror viscozitate este dependentă de viteza de forfecare aplicată (dacă se efectuează o determinare la o singură viteză de forfecare se obține o viscozitate aparentă).

Viscozitatea dinamică sau absolută (η) se exprimă în sistemul CGS în poise (P). Un lichid are viscozitatea de un poise când o forță de o dynă deplasează cu o viteză de 1 cm/s două straturi de lichid care se găsesc la o distanță de 1 cm unul față de celălalt și au o suprafață de 1 cm² fiecare. Submultiplul curent folosit este centipoise (1 cP = 0,01 P). În SI, unitatea de viscozitate dinamică este pascal-secundă (Pa · s = N · s · m⁻²); submultiplul curent folosit este milipascal-secundă (mPa · s).

$$1 \text{ cP} = 1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$$

Viscozitatea dinamică a apei la 20,2 °C este 1 cP.

Viscozitatea cinematică (ν) a unui lichid este raportul dintre viscozitatea dinamică a lichidului și densitatea acestuia la aceeași temperatură.

În sistemul CGS, unitatea de viscozitate cinematică se numește stockes (St); submultiplul curent folosit este centistockes (1 cSt = 0,01 St).

În SI unitatea de viscozitate cinematică este metru pătrat pe secundă (m² · s⁻¹); submultiplul curent folosit este milimetru pătrat pe secundă (mm² · s⁻¹).

$$1 \text{ cSt} = 1 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$$

Viscozitatea relativă sau raportul de viscozitate (η_{rel}) este raportul dintre viscozitatea dinamică a unui lichid la o temperatură dată și viscozitatea dinamică a unui lichid de referință, la aceeași temperatură.

Ca lichid de referință se folosește apa, dacă nu se prevede altfel.

În domeniul soluțiilor diluate de polimeri, dacă nu se prevede altfel, se consideră $\eta_{rel} \cong t_s/t_0$, în care t_s = timpul de curgere al soluției și t_0 = timpul de curgere al solventului.

Viscozitatea intrinsecă (internă, caracteristică) sau numărul limită de viscozitate $[\eta] \equiv \lim_{c \rightarrow 0} \left(\frac{\eta_{rel}^{-1}}{c} \right) \equiv \lim_{c \rightarrow 0} \left(\frac{\ln \eta_{rel}}{c} \right)$, mărime folosită în domeniul polimerilor, poate fi determinată prin extrapolarea uneia din curbele $(\eta_{rel}^{-1})/c = f(c)$ respectiv $\eta_{rel}/c = f(c)$, pentru $c = 0$.

În domeniul soluțiilor diluate de polimeri, graficele se prezintă ca niște drepte care au pante diferite, dar prin extrapolare la concentrația $c = 0$ ele se întâlnesc în același punct pe ordonată; ordonata la origine a punctului comun, obținut prin extrapolare, reprezintă viscozitatea intrinsecă.

Practic, se prepară cel puțin patru soluții de concentrații diferite (% m/V), prevăzute în monografia respectivă, și se determină viscozitățile relative cu viscozimetrul prevăzut și la temperatura prevăzută. Pe un grafic se înscriu pe axa absciselor concentrațiile soluțiilor (c) iar pe axa ordonatelor valorile obținute prin aplicarea uneia din formulele: $(\eta_{rel}^{-1})/c$ sau $\ln \eta_{rel}/c$. Punctul de intersecție cu axa ordonatelor a dreptei care unește punctele obținute reprezintă valoarea viscozității intrinsece $[\eta]$.

Viscozitatea intrinsecă are dimensiunile inversului concentrației, adică ml/g sau dl/g.

Viscozitatea convențională Engler este raportul dintre timpul de curgere în viscozimetrul Engler a 200 ml lichid, la temperatura (prevăzută în monografia respectivă) la care se efectuează determinarea și timpul de curgere al unui volum egal de apă la 20 °C; se exprimă în grade Engler (°E).

Viscozitatea aparentă reprezintă valoare viscozității obținute pentru sistemele de curgere newtoniene în funcție de tipul de viscozimetru folosit, de umiditatea substanței, de concentrația și de modul de preparare a dispersiei, de durată și de temperatura de agitare, precum și de perioada de repaus anterioară determinării.

Determinarea viscozității. Aparatele pentru determinarea viscozității se aleg în funcție de proprietățile de curgere ale lichidului. Se folosesc:

— aparate pentru determinarea timpului de curgere: viscozimetrul cu capilar (Ostwald, Ubbelohde), viscozimetrul cu orificiu (Engler), viscozimetrul cu bilă (Höppler);

— aparate pentru determinarea forței de forfecare: viscozimetrul rotațional (Brookfield etc.).

Determinarea viscozității lichidelor newtoniene se efectuează cu ajutorul viscozimetrelor cu capilar, dacă nu se prevede altfel. Determinarea viscozității lichidelor newtoniene se efectuează cu ajutorul viscozimetrelor rotaționale, dacă nu se prevede altfel.

La viscozimetrele Ostwald și Ubbelohde se determină timpul de curgere al unui volum de lichid și viscozitatea se calculează conform formulei:

$$\eta = k\tau\rho$$

în care:

- η = viscozitatea dinamică;
- k = constanta aparatului;
- τ = timpul de curgere (în secunde);
- ρ = densitatea lichidului de analizat.

La viscozimetrul Engler se determină timpul de curgere a 200 ml lichid și viscozitatea se calculează conform formulei:

$$E_t = \frac{t}{k}$$

în care:

E_t = viscozitatea convențională Engler la temperatura la care se efectuează determinarea (în grade Engler);

t = timpul de curgere a 200 ml lichid la temperatura (prevăzută în monografia respectivă) la care se efectuează determinarea (în secunde);

k = constanta aparatului (timpul de curgere a 200 ml apă la 20 °C; (în secunde).

La viscozimetrul Höppler se determină timpul de alunecare prin rostogolire a unor bile de densități și dimensiuni diferite, pe o distanță standardizată, în interiorul unui tub calibrat în care se află lichidul de analizat. Viscozitatea se calculează conform formulei:

$$\eta = kt(\rho_b - \rho)$$

în care:

η = viscozitatea dinamică;

k = constanta bilei;

t = timpul de alunecare prin rostogolire a bilei (în secunde);

ρ_b = densitatea bilei;

ρ = densitatea lichidului de analizat.

Cînd constanta aparatului sau constanta bilei nu sînt cunoscute, acestea se determină cu ajutorul unui etalon adecvat sau cu ajutorul apei ($\eta_{20,2} \text{ °C} = 1 \text{ cP}$; $\eta_{25,0} \text{ °C} = 0,895 \text{ cP}$).

Timpul de curgere la viscozimetrele Ostwald și Ubbelohde și timpul de alunecare prin rostogolire al bilei la viscozimetrul Höppler trebuie să se încadreze între 100 și 300 s. Măsurarea timpului în ambele cazuri se efectuează cu ajutorul unui cronometru cu o precizie de 0,2 s. Înaintea determinării se așteaptă 15 – 20 min, astfel încît lichidul de analizat să atingă temperatura dorită și să se elimine eventualele bule de aer. Timpul reprezintă valoarea medie a cel puțin trei determinări.

Se va acorda atenție la filtrarea lichidelor.

La determinarea viscozității variațiile de temperatură nu trebuie să depășească $\pm 0,1 \text{ °C}$.

La viscozimetrul rotațional (de ex. viscozimetrul Brookfield) se măsoară mărimea cuplului de forțe necesar pentru a învinge rezistența la rotire a unui cilindru sau disc în interiorul lichidului de analizat. În funcție de viscozitatea lichidului de analizat se folosește un anumit corp de imersie și o viteză de rotație corespunzătoare. Pentru a se calcula viscozitatea în centipoise, specificațiile de pe cadranul aparatului se multiplică cu cifra corespunzătoare corpului de imersie și a vitezei înscrise pe o nomogramă anexată aparatului.

În cazul determinărilor viscozimetrice la *dextran*, viscozimetrul Ubbelohde folosit trebuie să aibă volumul bulei superioare de 1 – 2 ml, diametrul tubului capilar de cel mult 1 mm, lungimea tubului de cel puțin 100 mm, astfel încât timpul de curgere al apei să fie de cel puțin 100 s, iar rezervorul care servește la efectuarea directă a diluțiilor, de aproximativ 30 ml.

Se introduc în viscozimetru 8,00 ml soluție filtrată de dextran 2% m/V și se măsoară timpul de curgere. Se diluează succesiv soluția, direct în viscozimetru, favorizând barbotarea aerului, de două ori cu câte 3,00 ml apă filtrată și în final cu 8,00 ml apă filtrată, măsurând de fiecare dată timpii de curgere. La calcularea viscozităților relative se ține seama de concentrațiile diluțiilor rezultate: 8 la 11, 8 la 14 respectiv 8 la 22 din soluția inițială a dextranului (2% m/V), de timpii de curgere ai diluțiilor respective, de timpul de curgere al apei, de densitatea apei și de densitățile diluțiilor, la temperatura la care se efectuează determinarea ($20,0 \pm 0,1$ °C). Densitățile diluțiilor se calculează conform formulei:

$$d = 1,0000 + 0,004 \cdot c$$

în care:

d = densitatea diluției;

c = concentrația diluției (% m/V).

Dacă determinările se efectuează la temperaturi apropiate (± 5 °C) se pot efectua corecții folosind coeficienții de temperatură, $\Delta|\eta|/\Delta T$ și anume pentru Dextran 70 = $1,0 \cdot 10^{-3}$ dl/g; pentru Dextran 40 = $0,6 \cdot 10^{-3}$ dl/g.

Pentru sistemele de curgere newtoniene (carboximetilceluloză sodică, metilceluloză etc.), determinarea viscozității se efectuează la un anumit tip de viscozimetru și în condiții standardizate. Determinarea se efectuează pe dispersia substanței ca atare (neuscătă, dacă nu se prevede altfel); concentrația dispersiei trebuie să fie 2% m/V, calculată pentru substanța fără umiditate. Dispersia se efectuează prin agitarea substanței cu apă încălzită la aproximativ 60 °C, timp de 1 h, într-un pahar de laborator cu un agitator cu palete, cu 200 rot/min. După un repaus de 6 h, la 20 °C se efectuează zece determinări cu viscozimetrul Höppler, folosind în calcule valoarea medie a ultimelor cinci determinări.

IX.C.13. CONTROLUL LIMITELOR PENTRU IMPURITĂȚI ANORGANICE

Impuritățile anorganice în proba de analizat pot proveni din materiile prime, din procesul de fabricație, dintr-o purificare incompletă, sau dintr-o conservare necorespunzătoare. Limitele admise pentru impuritățile anorganice în proba de analizat, exprimate în grame (% m/m), se apreciază prin comparare cu soluții-etalon, conform prevederilor din monografiile respective.

La determinarea limitelor pentru impuritățile anorganice trebuie respectate următoarele condiții generale:

— eprubetele în care se efectuează reacțiile trebuie să fie identice (incolore, de aceeași înălțime și cu diametrele — interior și exterior — egale);

— substanțele din care se prepară soluțiile-etalon trebuie să corespundă condițiilor de calitate prevăzute la capitolul „Reactivi”;

— stabilirea modificărilor care au loc în soluții se efectuează privind straturile de lichid orizontal, pe un fond negru (tulbureala, opalescența) sau de sus în jos, pe un fond alb (colorația);

— reactivii se adaugă în ordinea prevăzută, și, pe cât posibil, în mod identic (în același timp, în volume egale etc.), atât în soluția de analizat, cât și în soluția-etalon.

Cînd pentru o anumită impuritate în monografie se prevede „...nu trebuie să dea reacția...”, se procedează astfel: la soluția de analizat se adaugă reactivii prevăzuți, cu excepția reactivului principal care pune în evidență impuritatea respectivă. Soluția se împarte în două și unei părți i se adaugă reactivul principal. Cele două soluții se compară între ele. Nu trebuie să se observe nici o diferență.

Observație. Ori de câte ori în cadrul controlului se decelează prezența unei impurități pe care monografia respectivă nu o prevede, aceasta trebuie semnalată.

Controlul limitelor pentru impurități anorganice se efectuează, dacă nu se prevede altfel în monografia respectivă, conform următoarelor procedee:

Controlul limitei de amoniu

Ionul amoniu formează cu tetraiodomercuratul (II) de potasiu în soluție alcalină un complex; în funcție de concentrație apare o colorație galbenă sau se formează un precipitat galben-brun.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,0003 mg/ml.

Soluția de bază. 0,2965 g clorură de amoniu (R) uscată în exsicator pe acid sulfuric (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Soluție-etalon de ion amoniu. 10,0 ml soluție de bază se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat.

Soluția-etalon conține 0,01 mg NH_4^+ /ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

Tehnica de lucru. 10 ml soluție de analizat, de concentrația prevăzută în monografia respectivă, se neutralizează, dacă este necesar, cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R).

În paralel, se pregătește proba-etalon, conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă câte 0,15 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R), se agită și se compară după 5 min. Soluția de analizat nu trebuie să se coloreze în galben mai intens decât proba-etalon.

La sărurile de metale alcalino-pămîntoase și la cele de metale grele determinarea se efectuează astfel: la soluția de analizat se adaugă 2 ml

hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și 2 ml carbonat de sodiu 100 g/l (R), se agită și se filtrează. Determinarea se efectuează cu 10 ml soluție filtrată, conform prevederilor anterioare.

În mod identic se procedează în cazul substanțelor care conțin ca impurități săruri de metale alcalino-pămîntoase sau săruri de metale grele.

La substanțele care conțin mai mult de 0,03% fer ca impuritate, determinarea se efectuează astfel: la 10 ml soluție de analizat se adaugă 0,1 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), 3 ml tartrat de potasiu și sodiu (R) 200 g/l, se agită, se adaugă 0,15 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R) și se compară cu proba-etalon.

Controlul limitei de arsen

În farmacopee sînt prevăzute două procedee pentru controlul limitei de arsen.

Procedeeul I se aplică atunci cînd arsenul din proba de analizat este sub limita de sensibilitate a reacției cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric. În monografia respectivă se prevede: „... nu trebuie să dea reacția pentru arsen cu hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R)“.

Compușii arsenului, sub acțiunea hipofosfitului de sodiu în acid clorhidric, prin încălzire la fierbere, sînt reduși la arsen; în funcție de concentrație apare o colorație brună sau se formează un precipitat brun.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,001 mg/ml.

Observație. În aceleași condiții de lucru, telurul, seleniul și antimoniul, ca impurități, dau, în funcție de concentrații, colorații sau precipitate roșu-brune sau violacee.

Tehnica de lucru. Proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, se dizolvă, după caz, în 3 ml apă sau în 3 ml acid clorhidric 250 g/l (R), se adaugă 5 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) și se încălzește în baia de apă timp de 20 min, dacă nu se prevede altfel. În aceste condiții, în soluția de analizat nu trebuie să apară o colorație brună sau să se formeze un precipitat brun.

Cînd substanța de analizat este insolubilă în apă sau în acizi sau precipită la adăugarea de hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) se procedează astfel: proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, se aduce într-o capsulă de porțelan, se adaugă 5 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) și se încălzește pe baia de apă, timp de 20 min, amestecînd cu o baghetă de sticlă. Lichidul decantat nu trebuie să fie colorat în brun.

Cînd soluțiile în care s-a adăugat hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) se colorează sau precipită datorită altor impurități, identificarea arsenului se efectuează astfel: la proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, se adaugă 3 ml hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R), se încălzește la fierbere, se răcește, se diluează cu 3 ml apă și se agită cu 3 ml eter (R). În prezența arsenului, la zona de separare a lichidelor se formează o peliculă brună.

Procedeeul II se aplică la controlul arsenului în substanțe organice și se bazează pe reducerea compușilor arsenului la arsenură de hidrogen, care,

în funcție de concentrație, colorează în galben sau în portocaliu hîrtia indicator pentru arsen (R).

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,001 mg/ml.

Soluția de bază. 0,1320 g trioxid de arsen (R) se dizolvă în 20 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R), se neutralizează cu acid sulfuric 100 g/l (R), se adaugă 10 ml acid sulfuric (R) și se completează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Soluție-etalon de arsen. 1,0 ml soluție de bază se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat.

Soluția-etalon conține 0,001 mg As³⁺/ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

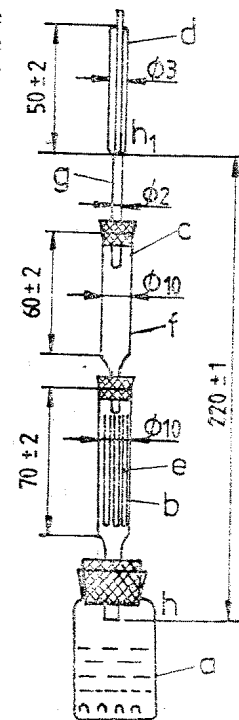
Dispozitivul pentru determinarea arsenului se compune dintr-un flacon de sticlă de 100 ml (a) prevăzut cu cota (h). La flaconul (a) se atașează un sistem de trei tuburi (b, c, d), cu forma și dimensiunile prevăzute în figură și fixate unul într-altul cu dopuri rodiate sau cu dopuri de cauciuc lipsite de arsen. Tubul (d) are o cotă (h₁), iar distanța dintre cele două cote (h și h₁) trebuie astfel reglată încît să fie de 220 mm. În tubul (b) se introduce o hîrtie de acetat de plumb (R); în tubul (c) se introduce vată de sticlă cu acetat de plumb (R), iar în tubul (d) se introduce o fișie de hîrtie indicator pentru arsen (R). Diametrele interioare ale tuburilor, exprimate în milimetri, sînt prevăzute în figură.

Tehnica de lucru. În funcție de natura substanțelor se procedează în felul următor:

A. Pentru substanțele care în condițiile de reacție nu pun în libertate acid nitric, acid nitros, halogeni, sulfură de hidrogen sau dioxid de sulf, la proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, se adaugă 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R), în flaconul (a).

B. Pentru substanțele organice și pentru substanțele care în condițiile de reacție pot pune în libertate acid nitric, acid nitros, halogeni, sulfură de hidrogen sau dioxid de sulf, la proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, se adaugă 10 ml acid sulfuric (R), într-un balon Kjeldahl. Amestecul se încălzește la fierbere timp de 40 min. În soluția fierbîntă se adaugă, treptat, pe pereții balonului, volume mici de peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R) pînă la decolorarea soluției, se continuă încălzirea încă 15 min și amestecul obținut se aduce cantitativ cu mici porțiuni de apă în flaconul (a).

Peste amestecul obținut la punctul A respectiv B se adaugă 0,5 ml clorură de staniu (II)-soluție pentru



Dispozitiv pentru determinarea arsenului.

arsen (R), se completează cu apă la 50 ml, se răcește și se adaugă 5 g zinc granule (R). Flaconul (a) se închide repede cu dopul pe care este fixat sistemul de tuburi de sticlă (b,c,d). Dispozitivul se ține la 20 — 25 °C timp de 20 min, agitând din când în când. Hîrtia indicator pentru arsen (R) din tubul (d) se scoate și se acoperă cu un strat subțire de parafină (R) topită. Colorația hîrtiei indicator pentru arsen se compară cu aceea obținută cu o probă-etalon.

Proba-etalon se efectuează într-un dispozitiv identic cu cel folosit pentru proba de analizat. În flaconul (a) se introduc 5 ml soluție-etalon de arsen (0,005 mg arsen), 20 ml acid clorhidric 100 g/l (R), pentru substanțele care se încadrează în grupa A, sau 5 ml acid sulfuric (R), pentru substanțele care se încadrează în grupa B și 0,5 ml clorură de staniu (II)-soluție pentru arsen (R). Se completează cu apă la 50 ml, se răcește, se adaugă 5 g zinc granule (R) și în continuare se procedează conform prevederilor de la proba de analizat.

Controlul limitei de calciu

Ionul calciu formează cu oxalatul de amoniu, în funcție de concentrație, o turbureală sau un precipitat alb, microcristalin, de oxalat de calciu, practic insolubil în acid acetic și amoniac, solubil în acid clorhidric și în acid nitric.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,0035 mg/ml.

Soluția de bază. 2,500 g carbonat de calciu (R) uscat la 105 °C pînă la masă constantă se dizolvă în 25 ml acid acetic 300 g/l (R) și se diluează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotate.

Soluție-etalon de ion calciu. 10,0 ml soluție de bază se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate.

Soluția-etalon conține 0,1 mg Ca²⁺/ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

Tehnica de lucru. 10 ml soluție de analizat, de concentrația prevăzută în monografia respectivă, se neutralizează, dacă este necesar, cu acid acetic 300 g/l (R) sau cu amoniac 100 g/l (R).

În paralel, se pregătește proba-etalon conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă cîte 1 ml clorură de amoniu 100 g/l (R), 1 ml amoniac 100 g/l (R), 1 ml oxalat de amoniu 40 g/l (R), se agită, se încălzește în baia de apă timp de 10 min și se răcește. Soluțiile se compară după 5 min. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o turbureală mai intensă decît turbureala probei-etalon.

Controlul limitei de carbonați

Ionul carbonat formează cu hidroxidul de bariu, în funcție de concentrație, o turbureală sau un precipitat alb de carbonat de bariu, solubil în acid nitric și în acid clorhidric.

Soluția de bază. 1,766 g carbonat de sodiu anhidru (R) se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotate.

Soluție-etalon de ion carbonat. 10,0 ml soluție de bază se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate.

Soluția-etalon conține 0,1 mg CO₃²⁻/ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

Tehnica de lucru. 10 ml soluție de analizat, de concentrația prevăzută în monografia respectivă, preparată cu apă proaspăt fiartă și răcită, se neutralizează, dacă este necesar, cu amoniac 100 g/l (R).

În paralel, se pregătește proba-etalon conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă cîte 5 ml hidroxid de bariu-soluție (R), se agită și se compară după 10 min. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o turbureală mai intensă decît turbureala probei-etalon.

Determinarea se efectuează în eprubete prevăzute cu dop rodat.

Controlul limitei de cloruri

Ionul clorură formează cu nitratul de argint, în funcție de concentrație, o opalescență, o turbureală sau un precipitat alb, cazeos, de clorură de argint, practic insolubil în acid nitric, solubil în amoniac.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,0005 mg/ml.

Soluția de bază. 0,1649 g clorură de sodiu (R), calcinată în prealabil în flacăra, într-o capsulă de porțelan, timp de 10 min, se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotate.

Soluție-etalon de ion clorură. 10,0 ml soluție de bază se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate.

Soluția-etalon conține 0,01 mg Cl⁻/ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

Tehnica de lucru. 10 ml soluție de analizat, de concentrația prevăzută în monografia respectivă, se neutralizează, dacă este necesar, cu acid nitric 100 g/l (R) sau cu amoniac 100 g/l (R).

În paralel, se pregătește proba-etalon conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă cîte 0,5 ml acid nitric 250 g/l (R) și 0,5 ml nitrat de argint 20 g/l (R), se agită și se compară după 5 min. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o opalescență mai intensă decît opalescența probei-etalon.

Observație. Această tehnică de lucru se poate aplica și în cazul controlului limitei de bromuri și ioduri.

Controlul limitei de fer

Ionul fer trivalent formează cu hexacianoferatul (II) de potasiu un complex; în funcție de concentrație apare o colorație albastră sau se formează un precipitat albastru.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,0005 mg/ml.

Soluția de bază. 0,8635 g sulfat de amoniu-fer (III) (R) se dizolvă în 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotate.

Soluție-etalon de ion fer. 10,0 ml soluție de bază se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate.

Soluția-etalon conține 0,01 mg Fe^{3+} /ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

Tehnica de lucru. 10 ml soluție de analizat, de concentrația prevăzută în monografia respectivă, se neutralizează, dacă este necesar, cu acid clorhidric 100 g/l (R) sau cu amoniac 100 g/l (R) și se adaugă 0,1 ml acid nitric (R). Amestecul se fierbe timp de 5 min, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l și după răcire se completează cu apă la 10 ml.

În paralel, se pregătește proba-etalon conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă câte 0,2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 0,2 ml hexacianoferat (II) de potasiu 50 g/l (R), se agită și se compară după 5 min. Soluția de analizat nu trebuie să se coloreze în albastru mai intens decât proba-etalon.

Observație. Această tehnică de lucru nu se poate aplica pentru controlul limitei de fer din sărurile de crom, cupru, mercur, zinc și din fosfați, pentru care se procedează conform prevederilor din monografiile respective.

Controlul limitei de fer în substanțe organice

Reziduul obținut prin calcinare cu acid sulfuric (R) se dizolvă, prin încălzire, în 2 ml acid clorhidric (R), se diluează cu 2 ml apă și se filtrează. Filtrul se spală cu 3 ml apă, soluția se neutralizează cu amoniac concentrat (R), se completează cu apă la 10 ml și în continuare se procedează conform prevederilor anterioare.

Controlul limitei de fosfați

Ionul fosfat formează cu molibdatul de amoniu, în mediu de acid nitric, în funcție de concentrație, o opalescență, turbureală sau un precipitat galben de fosfomolibdat de amoniu, solubil în amoniac, practic insolubil în acid nitric.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,001 mg/ml.

Soluție-etalon de ion fosfat. 0,1433 g dihidrogenofosfat de potasiu (R) se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotate.

Soluția-etalon conține 0,1 mg PO_4^{3-} /ml.

Tehnica de lucru. Soluția de analizat, în volumul prevăzut în monografia respectivă, se neutralizează, dacă este necesar, cu acid nitric 100 g/l (R) sau cu amoniac 100 g/l (R).

În paralel, se pregătește proba-etalon conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă câte 1 ml acid nitric 250 g/l (R) și 5 ml molibdat de amoniu în acid nitric (R), se completează cu apă la 10 ml, se agită și se compară. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o opalescență mai intensă decât opalescența probei-etalon.

Controlul limitei de metale grele

Prin tehnica de lucru aplicată la controlul ionilor de metale grele

ca impurități se decelează numai ionii metalelor grele care precipită sub formă de sulfuri în mediu acid, iar limita admisă se apreciază prin comparare cu o soluție-etalon de ion plumb.

Ionul plumb formează cu sulfura de sodiu, în funcție de concentrație, o colorație brună sau un precipitat negru.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,0005 mg/ml.

Soluția de bază. 0,1599 g nitrat de plumb (II) (R) se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 1 ml acid acetic 300 g/l (R) și se completează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotate (soluția A).

10,0 ml soluție A se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate (soluția B).

Soluție-etalon de ion plumb. 10,0 ml soluție B se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate.

Soluția-etalon conține 0,001 mg Pb^{2+} /ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

Tehnica de lucru. 10 ml soluție de analizat, de concentrația prevăzută în monografia respectivă, se neutralizează, dacă este necesar, cu acid acetic 300 g/l (R) sau cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R).

În paralel, se pregătește proba-etalon conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă câte 1 ml acid acetic 300 g/l (R), 0,05 ml formaldehidă (R), 0,1 ml sulfură de sodiu-soluție (R), se agită și se compară după 1 min, privind stratul de lichid de sus în jos, pe un fond alb. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o colorație mai intensă decât colorația probei-etalon.

La substanțele care conțin mai mult de 0,05% fer ca impuritate, soluția de analizat se încălzește la fierbere, se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (R) și se filtrează.

În soluția filtrată se determină metalele grele conform prevederilor anterioare.

Controlul limitei de metale grele în substanțe organice

La reziduul obținut prin calcinarea substanței cu acid sulfuric (R) se adaugă 1 ml acetat de amoniu (R) soluție saturată, neutralizată în prealabil la fenolftaleină cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și se încălzește, treptat și cu precauție, pe sită. Amestecul se diluează cu 5 ml apă și se filtrează într-o eprubetă printr-un filtru cu porii fini, spălat în prealabil cu acid acetic (R) 10 g/l, apoi cu apă încălzită la aproximativ 70 °C. Creuzetul și filtrul se spală cu 3 ml apă, soluția se completează la 10 ml și în continuare se procedează conform prevederilor anterioare.

Prezența sărurilor de fer în reziduul de la calcinare nu interferează determinarea.

Controlul limitei de nitrați

Ionul nitrat formează cu acidul sulfosalicilic un nitroderivat colorat în galben; intensitatea colorației variază în funcție de concentrație.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,062 mg/ml.

Soluție-etalon de ion nitrat. 0,1648 g nitrat de potasiu (*R*) se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Soluția-etalon conține 0,1 mg NO_3^- /ml.

Tehnica de lucru. La proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, se adaugă 5 ml acid salicilic în acid sulfuric (*R*), într-un balon cotat de 50 ml, se lasă în repaus timp de 10 min și se completează cu apă la 50 ml. La 10 ml soluție se adaugă 20 ml apă și 20 ml amoniac concentrat (*R*), într-un cilindru gradat de 50 ml.

În paralel, se pregătește proba-etalon în modul următor: volumul soluției-etalon prevăzut în monografia respectivă se evaporă la siccitate pe baia de apă. După răcire, la reziduu se adaugă 5 ml acid salicilic în acid sulfuric (*R*), se lasă în repaus timp de 10 min, se aduce cantitativ cu mici porțiuni de apă într-un balon cotat și se completează cu același solvent la 50 ml. La 10 ml soluție se adaugă 20 ml apă și 20 ml amoniac concentrat (*R*), într-un cilindru gradat de 50 ml.

Soluțiile se compară. Soluția de analizat nu trebuie să se coloreze în galben mai intens decât proba-etalon.

Controlul limitei de sulfati

Ionul sulfat formează cu sărurile de bariu, în funcție de concentrație, o turbureală sau un precipitat alb de sulfat de bariu, practic insolubil în acid clorhidric.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,003 mg/ml.

Soluția de bază. 0,1814 g sulfat de potasiu (*R*) uscat la 105 °C până la masă constantă se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Soluție-etalon de ion sulfat. 10,0 ml soluție de bază se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat.

Soluția-etalon conține 0,01 mg SO_4^{2-} /ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

Tehnica de lucru. 10 ml soluție de analizat, de concentrația prevăzută în monografia respectivă se neutralizează, dacă este necesar, cu acid clorhidric 100 g/l (*R*) sau cu amoniac 100 g/l (*R*).

În paralel, se pregătește proba-etalon conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă câte 0,5 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*) și 1 ml clorură de bariu 50 g/l (*R*), se agită și se compară după 10 min. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o turbureală mai intensă decât turbureala probei-etalon.

Controlul limitei de zinc

Ionul zinc formează cu hexacianoferatul (II) de potasiu, în funcție de concentrație, o turbureală sau un precipitat alb, practic insolubil în acizi diluați.

Sensibilitatea limită a reacției este de 0,001 mg/ml.

Soluția de bază. 0,4398 g sulfat de zinc (*R*) se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Soluție-etalon de ion zinc. 10,0 ml soluție de bază se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat.

Soluția-etalon conține 0,01 mg Zn^{2+} /ml.

Soluția-etalon se prepară la nevoie.

Tehnica de lucru. 10 ml soluție de analizat, de concentrația prevăzută în monografia respectivă, se neutralizează, dacă este necesar, cu acid clorhidric 100 g/l (*R*) sau cu amoniac 100 g/l (*R*).

În paralel, se pregătește proba-etalon conform prevederilor din monografia respectivă.

În ambele eprubete se adaugă câte 2 ml acid clorhidric 100 g/l (*R*), 0,3 ml hexacianoferat (II) de potasiu 50 g/l (*R*), se agită și se compară după 10 min. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o turbureală mai intensă decât turbureala probei-etalon.

Observație. La substanțele care conțin fer ca impuritate, soluția de analizat se încălzește la fierbere, se alcalinizează cu amoniac 100 g/l (*R*) până la reacție slab alcalină și se filtrează. În soluția filtrată se determină zincul conform prevederilor anterioare.

IX.C.14. CONTROLUL LIMITEI PENTRU SUBSTANȚE ORGANICE UȘOR CARBONIZABILE

În funcție de natura substanțelor la care se efectuează controlul, impuritățile organice ușor carbonizabile se determină, dacă nu se prevede altfel, prin următoarele procedee:

Procedeele prin calcinare. Decelarea impurităților organice ușor carbonizabile în substanțele minerale incolore se efectuează prin calcinare în flacără timp de 10 min. Substanțe, în prezența acestor impurități, prezintă particule colorate sau se colorează, după caz, în cenușiu sau în negru.

Procedeele cu acid sulfuric. Decelarea impurităților organice ușor carbonizabile în substanțe organice se efectuează prin dizolvare în acid sulfuric (*R*); amestecul se colorează datorită carbonizării acestor impurități. Limitele admise pentru aceste impurități se apreciază prin comparare cu soluții-etalon de culoare.

Eprubetele în care se efectuează determinarea trebuie să fie spălate, în prealabil, cu acid sulfuric (*R*).

Determinarea se efectuează la temperatura de 15 °C, dacă nu se prevede altfel. În toate cazurile, acidul sulfuric se răcește la aproximativ 10 °C și se adaugă peste substanța pulverizată.

Când dizolvarea substanței are loc cu degajare de gaze, amestecul se agită cu o baghetă de sticlă până când devine limpede.

Tehnica de lucru. Substanța de analizat, fin pulverizată, se dizolvă în volumul de acid sulfuric (*R*) prevăzut în monografia respectivă și se

compară cu un volum egal din etalonul de culoare conform prevederilor din monografia respectivă.

Compararea se efectuează după 5 min de la adăugarea acidului sulfuric (*R*), dacă nu se prevede altfel. Soluția de analizat nu trebuie să prezinte o colorație mai intensă decât colorația probei-etalon.

IX.C.15. PIERDERE PRIN USCARE

Prin procedeele prevăzute în monografie se stabilește masa compușilor volatili de orice natură din substanțe farmaceutice, produse vegetale sau preparate farmaceutice, pierdută în anumite condiții de temperatură, presiune și timp, specificate în monografiile respective.

Limitele admise se exprimă în grame și se calculează procentual (% m/m).

Determinarea se efectuează în fiole de cântărire al căror diametru se alege astfel încât proba luată în lucru să formeze un strat de aproximativ 5 mm grosime, cu excepția produselor vegetale (rădăcini, scoarțe, frunze etc.), la care grosimea stratului poate fi mai mare (cel mult 2 cm). Fiola de cântărire se aduce la masă constantă în aceleași condiții în care urmează să se efectueze determinarea.

Proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, se pulverizează, dacă este cazul, se uniformizează prin amestecare și se cântărește la balanța analitică. Pulverizarea în cazul substanțelor higroscopice sau eflorescente trebuie să se efectueze rapid. Produsele vegetale se mărunțesc pînă la gradul de fragmente mici.

În funcție de natura probei de analizat, pierderea prin uscare se efectuează prin următoarele procedee, prevăzute în monografia respectivă:

Uscarea în exsicator. Se efectuează în prezența unor substanțe deshidratante: acid sulfuric (*R*), pentoxid de fosfor (*R*), clorură de calciu anhidru (*R*), silicagel anhidru (*R*).

Fiola de cântărire cu proba luată în lucru se ține în exsicator, la temperatura camerei, timp de 24 h, dacă nu se prevede altfel, și se cântărește. În continuare, se ține în exsicator și se cântărește la intervale de 6 h, pînă la masă constantă.

Uscarea în etuvă. Fiola de cântărire cu proba luată în lucru se ține în etuvă, la 105 °C, timp de 3—4 h, dacă nu se prevede altfel, se răcește în exsicator și se cântărește. Se continuă uscarea pe perioade de cîte 1 h, urmate de răcire în exsicator și cântărire, pînă la masă constantă.

Uscarea substanțelor grase se efectuează într-o capsulă de porțelan, în prealabil cântărită împreună cu o baghetă de sticlă. Proba luată în lucru și 5 g nisip (*R*) se cântăresc la balanța analitică în capsula de porțelan, se amestecă cu bagheta de sticlă și se usucă în etuvă, la 105 °C, pînă la masă constantă.

Uscarea în vid. Se efectuează în etuvă sau în exsicatoare speciale, conform prevederilor din monografia respectivă. Presiunea este de cel mult 2,7 kPa (20,3 mmHg), dacă nu se prevede altfel.

IX.C.16. DETERMINAREA APEI

Prin metodele prevăzute se determină concentrația în apă a probei de analizat.

IX.C.16.1. TITRARE CU REACTIVUL KARL FISCHER

Metoda se bazează pe reacția cantitativă a apei cu soluția de dioxid de sulf, iod și piridină în metanol absolut (reactiv Karl Fischer) și se aplică produselor anorganice și organice care nu reacționează cu componentele reactivului Karl Fischer.

Titrarea se efectuează de preferință într-un aparat cu circuit închis, ferit de umiditatea atmosferică.

Tehnica de lucru. Proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă și care conține aproximativ 30—50 mg apă, se cântărește la balanța analitică și se introduce într-un flacon de titrare uscat. Se adaugă 10—20 ml metanol absolut (*R*), se agită cu ajutorul unui agitator electromagnetic timp de 1 min și se titrează cu reactivul Karl Fischer al cărui titru a fost recent stabilit. Sfârșitul titrării poate fi stabilit vizual, prin schimbarea culorii soluției în galben-brun sau, mai exact, electrometric.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

Concentrația în apă a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = \frac{(V_1 - V_2) \cdot T}{m} \cdot 100$$

în care:

c = concentrația în apă a probei de analizat (% m/m);

V_1 = volumul reactivului Karl Fischer folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

V_2 = volumul reactivului Karl Fischer folosit la titrarea probei-martor (în mililitri);

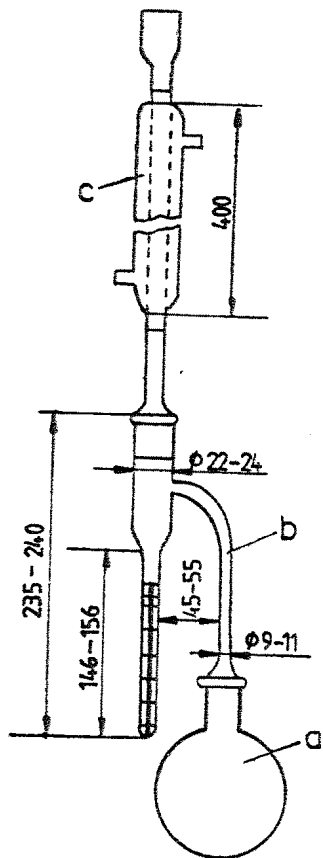
T = titrul reactivului Karl Fischer;

m = masa probei luate în lucru (în miligrame).

Observație. Substanțele insolubile în metanol absolut (*R*) se dizolvă în alcool absolut (*R*), cloroform (*R*) sau acid acetic anhidru (*R*).

IX.C.16.2. ANTRENARE CU VAPORI DE SOLVENȚI ORGANICI

Metoda se bazează pe antrenarea vaporilor de apă de către vaporii unui solvent nemiscibil cu apa și se folosește în cazul unor produse lichide sau moi și al unor produse vegetale cu un conținut ridicat în



Aparat pentru determinarea apei prin antrenare cu vapori de solvenți organici.

ulei volatil (în farmacopee, metoda se aplică produselor vegetale cu un conținut de cel puțin 1,0% ulei volatil).

Determinarea se efectuează cu ajutorul aparatului reprezentat în figură.

Proba luată în lucru, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă și care conține aproximativ 1–2 ml apă, se introduce într-un balon uscat de 250–500 ml (a). Se adaugă 200 ml toluen (R) sau xilen (R), dacă nu se prevede altfel, și câteva fragmente de porțelan poros. Tubul abductor al unui colector gradat (b) se atașează la refrigerentul (c). Încălzirea balonului se efectuează pe baia de ulei sau la o sursă electrică cu reostat. Distilarea se conduce la început cu o viteză de aproximativ 100 de picături pe minut până când distilează cea mai mare parte din apă, apoi se mărește viteza de distilare la aproximativ 200 de picături pe minut. Distilarea continuă până când volumul apei separate rămâne constant. După răcire, picăturile de apă care eventual aderă de pereții refrigerentului se antrenează în eprubeta gradată a colectorului prin spălare cu 5 ml solvent.

Antrenarea cu vapori de solvenți organici durează aproximativ 2 h.

Concentrația în apă a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = \frac{V}{m} \cdot 100$$

în care:

c = concentrația în apă a probei de analizat (% m/m);

V = volumul apei din eprubeta gradată a tubului colector în (mililitri);

m = masa probei luate în lucru (în grame).

IX.C.17. REZIDUU PRIN CALCINARE

Reziduu prin calcinare este reziduu obținut prin calcinarea unei substanțe anorganice sau organice. În cazul produselor de origine vegetală, reziduu obținut se numește *cenusă*.

Limitele admise se exprimă în grame și se calculează procentual (% m/m).

Tehnica de lucru. Creuzetele folosite pentru determinarea reziduiului prin calcinare, de mărime convenabilă, din porțelan, nichel sau platină, se aduc la masă constantă prin menținere la aceeași temperatură la care urmează să se efectueze calcinarea și se răcesc în exsicator.

Masa probei luate în lucru este prevăzută în monografia respectivă.

Creuzetul cu proba luată în lucru (mărunțită până la fragmente mici în cazul produselor vegetale), cântărită la balanța analitică, se încălzește pe sită, la flacără mică, până la îndepărtarea apei și a altor substanțe volatile. Încălzirea se continuă pe un triunghi de șamotă, crescând treptat temperatura flăcării; în cazul substanțelor organice și al produselor de origine vegetală, încălzirea se continuă până la carbonizare. Dacă se folosește cuptorul electric, temperatura este de aproximativ 600 °C, pentru calcinarea substanțelor anorganice și de aproximativ 800 °C, pentru calcinarea substanțelor organice și a produselor de origine vegetală. Creuzetul se lasă să se răcească în exsicator și se cântărește. Se continuă calcinarea, cite 15 min, răcirea în exsicator și cântărirea până la masă constantă.

Dacă reziduu mai prezintă particule de cărbune se adaugă în creuzetul răcit, după caz, câteva picături de apă sau peroxid de hidrogen-soluție concentrată (R) sau acid nitric (R), se evaporă la siccitate pe baia de apă și se calcinează din nou până la masă constantă. La nevoie, operația de umectare și calcinare se poate repeta până la masă constantă.

Calcinare cu acid sulfuric. Dacă în monografia respectivă se prevede „se calcinează cu acid sulfuric (R)”, după carbonizarea probei luate în lucru, creuzetul se răcește și se adaugă aproximativ 0,5 ml acid sulfuric (R). Se încălzește, cu precauție, pe sită, până la îndepărtarea vaporilor de acid sulfuric și se calcinează până la masă constantă.

Reziduu insolubil în acid clorhidric 100 g/l. La reziduu obținut după calcinare se adaugă 2–3 ml acid clorhidric 100 g/l (R). Creuzetul se acoperă cu o sticlă de ceas și se încălzește pe baie de apă timp de 10 min. Se adaugă 5 ml apă încălzită la aproximativ 70 °C cu care se spală și sticla de ceas și se filtrează printr-un filtru cu porii fini; precipitatul se aduce pe filtru și se spală cu apă încălzită la aproximativ 70 °C până când apele de spălare nu mai dau reacția pentru ionul clorură. Filtrul cu precipitatul se usucă la 105 °C, se aduce în creuzetul inițial și se calcinează până la masă constantă.

IX.C.18. CONCENTRAȚIA ÎN ALCOOL A PREPARATELOR FARMACEUTICE

Determinarea concentrației în alcool a preparatelor farmaceutice se bazează pe distilarea alcoolului și determinarea densității relative a distilatului hidroalcoolic obținut.

Tehnica de lucru. Proba luată în lucru, care conține aproximativ 15 g alcool, cântărită la balanța analitică, se aduce cantitativ cu apă într-un balon de distilare de 500 ml și se diluează cu același solvent la aproximativ 150 ml. Se adaugă câteva bucăți de piatră ponce. Balonul se adap-

tează la un refrigerent prevăzut cu o alonjă care se introduce într-un balon cotate de 100 ml în care se află 10 ml apă; capătul alonjei trebuie să pătrundă în apă. Balonul în care se colectează distilatul trebuie menținut într-un vas cu apă și gheață. Încălzirea se efectuează pe sită, iar distilarea nu trebuie să dureze mai mult de 30 min. Se distilează pînă se obțin aproximativ 80 ml distilat hidroalcoolic. Dacă la distilare se formează spumă, se adaugă 2 — 3 g clorură de calciu (R) sau 3 — 4 g parafină (R) sau ceară galbenă (R) și se repetă determinarea. Distilatul se completează cu apă la 100 ml, la 20 °C, se omogenizează și se determină densitatea relativă (d_{20}^{20}) cu picnometrul (IX.C.3). Se citește concentrația în alcool a distilatului (% m/V), corespunzătoare densității relative, din tabelul alcoolmetric I.

Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice se calculează conform formulei:

$$\text{Concentrația în alcool \% m/m} = \frac{100 \cdot c}{m}$$

în care:

c = concentrația în alcool a distilatului, corespunzătoare densității relative (% m/V);

m = masa probei luate în lucru (în grame).

La determinarea concentrației în alcool trebuie respectate următoarele condiții:

a. Dacă preparatul farmaceutic conține *acizi volatili*, proba luată în lucru se neutralizează cu hidroxid de sodiu 100 g/l (R) la fenolftaleină-soluție (I), se completează cu apă la aproximativ 150 ml și se continuă determinarea conform prevederilor generale.

b. Dacă preparatul farmaceutic conține *baze volatile*, proba luată în lucru se neutralizează cu acid sulfuric 100 g/l (R) la fenolftaleină-soluție (I), se completează cu apă la aproximativ 150 ml și se continuă determinarea conform prevederilor generale.

c. Dacă preparatul farmaceutic conține *acizi și baze volatile*, se efectuează o primă distilare conform prevederilor de la punctul a, iar distilatul obținut, prelucrat conform prevederilor de la punctul b și completat cu apă la aproximativ 150 ml, se redistilează și se continuă determinarea conform prevederilor generale.

d. Dacă preparatul farmaceutic conține *iod liber*, proba luată în lucru se agită pînă la decolorare cu câteva cristale de tiosulfat de sodiu (R), se alcalinizează cu câteva picături de hidroxid de sodiu 1 mol/l pentru a fixa compuşii sulfurați volatili, se completează cu apă la aproximativ 150 ml și se continuă determinarea conform prevederilor generale.

e. Dacă preparatul farmaceutic conține *uleiuri volatile* (de ex. tincturi din produse vegetale cu uleiuri volatile) sau *substanțe volatile înrudite* (de ex. mentol, camfor), la proba luată în lucru se adaugă 50 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R) și se agită de patru ori cu câte 50 ml eter de petrol (R). După separarea straturilor, soluția hidroalcoolică se aduce în balonul de distilare. Soluțiile eterice reunite se agită cu 25 ml clorură de sodiu-soluție saturată (R). După separare, stratul apos se aduce peste

soluția hidroalcoolică din balonul de distilare, se diluează cu apă la aproximativ 150 ml și se continuă determinarea conform prevederilor generale.

Dacă preparatul farmaceutic conține cantități mici de ulei volatil, prelucrarea cu eter de petrol nu se mai efectuează. Dacă distilatul obținut este opalescent, pentru clarificare, după completarea cu apă la 100 ml, conținutul balonului se aduce într-un flacon cu dop rodat, se adaugă 1 — 2 g talc (R), se agită energic și se filtrează printr-un filtru cu porii fini acoperit cu o sticlă de ceas. Se determină densitatea relativă conform prevederilor generale.

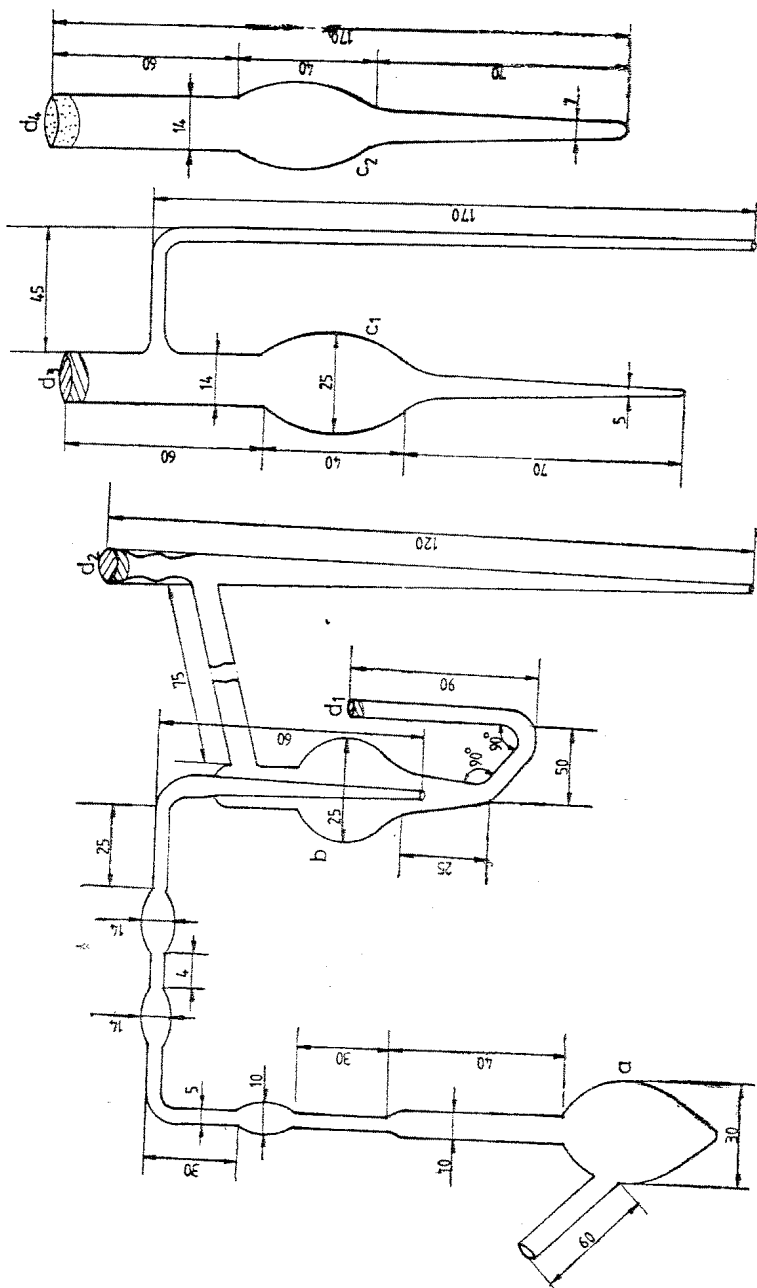
IX.C.19. DOZAREA GRUPĂRII METOXI

Dozarea grupării metoxi se bazează pe oxidarea cu ajutorul bromului a iodurii de metil obținute prin încălzirea probei luate în lucru în prezența acidului iodhidric și titrarea acidului iodic rezultat cu tiosulfat de sodiu.

Aparat. Aparatul reprezentat în figură este format dintr-un vas de reacție (a), un vas spălător (b) și două eprubete de absorbție (c_1 și c_2). Vasul de reacție (a) este introdus într-o baie cu parafină lichidă (R) încălzită cu ajutorul unui microbec de gaz. Vasul de reacție (a), cu capacitatea de 15 ml, este prevăzut cu un braț lateral, prin care se introduc probele luate în lucru și reactivii prin care se efectuează legătura cu un generator de dioxid de carbon (legătura trebuie să fie etanșă). Dopurile de cauciuc (d_1 , d_2 și d_3) trebuie să asigure etanșeitățile aparatului. A doua eprubetă de absorbție (c_2) este acoperită cu un dop de vată (d_4).

Tehnica de lucru. Pregătirea aparatului. Proba luată în lucru, cântărită la balanța analitică într-o nacelă din folie de staniol, se introduce împreună cu nacela în vasul de reacție (a) în care s-au introdus, în prealabil, câteva cristale de fenol (R) și 0,5 ml anhidridă acetică (R). În final, se adaugă 5 ml acid iodhidric (R). Vasul spălător (b) conține 6 — 8 ml amestec, proaspăt preparat, format din volume egale de sulfat de cadmiu (R) 50 g/l și tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l. În eprubetele de absorbție (c_1 și c_2) se introduc 10 ml respectiv 5 ml acetat de sodiu (R) 100 g/l în acid acetic (R) și 0,5 ml brom (R).

Efectuarea determinării. După verificarea etanșeității aparatul se introduce un curent de dioxid de carbon al cărui debit se reglează la o bulă pe secundă. Încălzirea vasului de reacție (a) se efectuează lent, prin intermediul băii cu parafină lichidă (R), cu ajutorul microbecului de gaz. Se urmărește cu atenție încălzirea parafinei lichide din baie, în special în jurul temperaturii de 70 — 80 °C. Dacă reacția este violentă se întreprinde introducerea de dioxid de carbon pentru câteva secunde și se continuă încălzirea lent pînă la 137 — 140 °C, temperatură care se menține timp de 90 — 120 min. După acest interval de timp, conținutul eprubetelor de absorbție (c_1 și c_2) se aduce cantitativ, prin spălare cu porțiuni mici de apă, într-un flacon conic cu dop rodat, cu capacitatea de 200 ml, care conține 20 ml acetat de sodiu (R) 200 g/l și se lasă în repaus timp de 5 — 10 min. Se adaugă acid formic anhidru (R), sub agitare, picătură de picătură, pînă la decolorarea soluției. Se adaugă 2 g iodură de pota-



Aparat pentru dozarea grupării metoxi.

siu (*R*) și 5 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*) și se lasă amestecul în repaus, la întuneric, timp de 10 min. Se titrează iodul eliberat cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 2 ml amidon-soluție (*I*) și se continuă titrarea, agitând energic, până la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor.

1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,0005172 g (OCH_3).
Observații. Prin această metodă se dozează și grupările etoxi.

1 ml tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,0007500 g (OC_2H_5).
 La curățirea aparatului trebuie evitată folosirea solvenților organici.

IX.C.20. DOZAREA NITROGENULUI DIN COMBINAȚIILE ORGANICE

Dozarea nitrogenului din combinațiile organice se bazează pe determinarea amoniacului din sulfatul de amoniu obținut prin descompunerea cu acid sulfuric a substanțelor organice care conțin nitrogen.

Tehnica de lucru. Proba luată în lucru, corespunzătoare la aproximativ 40 mg nitrogen, cântărită la balanța analitică, se introduce într-un balon Kjeldahl cu capacitatea de 250 ml, se adaugă 4 g sulfat de potasiu (*R*) pulverizat, 50 mg sulfat de cupru (*II*) (*R*) pulverizat, 10 ml acid sulfuric (*R*) și câteva bile mici de sticlă. Amestecul se încălzește la fierbere pe sită, până când dispăre colorația brună inițială și soluția devine limpede și colorată în verde-deschis. Din acest moment, încălzirea se continuă încă 30 min. După răcire, conținutul balonului Kjeldahl se aduce cantitativ, cu volume mici de apă, în balonul de distilare al unui aparat de distilare prin antrenare cu vapori de apă. Se efectuează legătura cu refrigerentul al cărui capăt inferior este cufundat într-un flacon care conține 50 ml acid sulfuric 0,05 mol/l. În balonul de distilare se mai introduc, prin plnie, 100 ml hidroxid de sodiu 300 g/l (*R*) și se distilează aproximativ 2/3 din volumul total de lichid. Se ridică refrigerentul din soluția de acid sulfuric 0,05 mol/l și se spală cu apă capătul inferior al acestuia. Distilarea se continuă încă 5 min pentru a spăla refrigerentul. În flacon se adaugă roșu de metil-soluție (*I*) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galbenă.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor obținută prin repetarea operațiilor, în absența substanței de analizat.

1 ml acid sulfuric 0,05 mol/l corespunde la 0,001401 g nitrogen respectiv la 0,001703 g amoniac.

IX.C.21. MINERALIZAREA HALOGENILOR ȘI A SULFULUI LEGAȚI ORGANIC

Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic se realizează prin combustia substanțelor organice când rezultă produși hidrosolubili anorganici, care sînt dozați conform prevederilor din monografia respectivă.

Combustia substanțelor organice se poate efectua în oxigen (după Schöniger) sau în bombă (după Wurzschnitt).

I. **Combustie în oxigen.** *Dispozitivul* se compune dintr-un flacon conic de 500 ml, din sticlă termorezistentă, prevăzut cu un dop rodat. Un dop rodat, identic cu cel menționat anterior, este prevăzut la partea inferioară cu un fir de platină sudat și terminat cu un sistem port-probă.

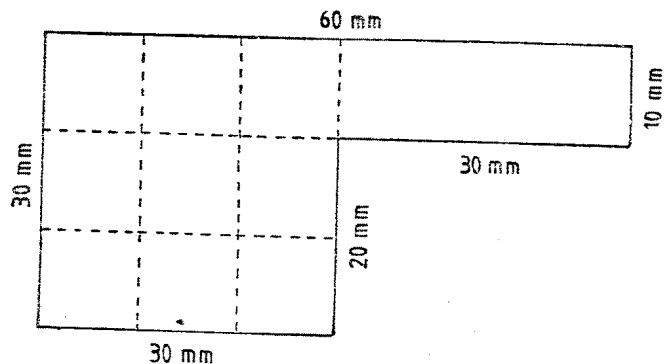
Tehnica de lucru. Se folosește o hîrtie de filtru cu porii fini sau hîrtie cromatografică, lipsită de halogeni, din care se taie un pătrat cu latura de 30 — 40 mm, una din laturi prelungindu-se cu o fișie lungă de 30 mm și lată de 10 mm, conform figurii. Dacă se prevede în monografia respectivă, hîrtia se impregnează în partea centrală cu carbonat de litiu (*R*) soluție saturată și, înainte de folosire, se usucă la etuvă, la aproximativ 60 °C.

Proba luată în lucru, fin pulverizată, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, se cîntărește la balanța analitică și se împachetează în hîrtia de filtru, care se pliază conform liniilor punctate din figură și se fixează în sistemul port-probă cu fișia de hîrtie îndreptată în sus.

În flaconul curat, fără urme de solvenți organici sau de halogeni, se introduce apa sau lichidul prevăzut în monografia respectivă. Pentru o combustie completă este necesară îndepărtarea totală a aerului prin introducerea unui curent de oxigen timp de 2 min, cu ajutorul unui tub care ajunge pînă aproape de suprafața lichidului. Șliful flaconului și al dopurilor se umectează cu apă și flaconul se închide repede cu dopul rodat. Se aprinde fișia de hîrtie și se înlocuiește dopul rodat cu dopul prevăzut cu sistemul port-probă. În timpul combustiei dopul se ține apăsat. Închiderea perfectă este importantă pentru a evita pierderea produșilor de combustie.

Atenție! *Analistul trebuie să poarte ochelari de protecție, iar determinarea se recomandă să se efectueze în spatele unui ecran.*

Pentru dizolvarea produșilor de combustie, flaconul trebuie agitat energic, cu întreruperi timp de 15 min. După răcire, flaconul se deschide



și dopul prevăzut cu sistemul port-probă și gîtul flaconului se spală cu apă.

Conținutul flaconului se folosește la dozarea halogenilor sau a sulfului, conform prevederilor din monografia respectivă.

Cînd substanța de analizat este lichidă, proba luată în lucru se absoarbe pe o bucată de hîrtie de filtru aflată într-o capsulă de metilceluloză la care se fixează o fișie îngustă de hîrtie de filtru pentru aprindere și se procedează conform prevederilor anterioare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor, pentru eliminarea unor factori de eroare (calitatea hîrtiei de filtru, a capsulei de metilceluloză etc.).

II. **Combustie în bombă.** Bomba de combustie, confecționată din nichel pur, este formată dintr-un corp cilindric gol, cu baza închisă și rotunjită, prevăzută cu un capac cu garnitură de cauciuc și cu un dispozitiv de închidere cu șurub, compus din două părți.

Cuptorul de protecție este prevăzut cu un dispozitiv de susținere a bombei și cu un microbec de gaz.

Tehnica de lucru. În bomba de combustie, uscată, se introduc 0,16—0,17 g (6 — 8 picături) etilenglicol (*R*) și proba luată în lucru, cîntărită la balanța analitică, a cărei masă este prevăzută în monografia respectivă, după cum urmează:

- substanțele solide, sub formă de pulbere sau bine mărunțite;
- substanțele lichide, în fiole mici de sticlă, rotunde, cu gît foarte scurt și cu pereții subțiri;
- substanțele moi sau foarte higroscopice, în nacele de sticlă cu pereții subțiri, avînd un volum dublu față de proba luată în lucru;
- substanțele solide foarte voluminoase, în prealabil comprimate.

Peste amestecul format din etilenglicol și proba luată în lucru se adaugă, cu precauție și în porțiuni mici, 3 — 4 g peroxid de sodiu (*R*), în cazul microdozărilor sau al semimicrodozărilor. Pentru macrodozări se adaugă peroxid de sodiu (*R*), tasînd ușor, pînă la o distanță de 2 mm de partea superioară a bombei (aproximativ 11 g peroxid de sodiu).

În cazul macrodozărilor masa probei luate în lucru nu trebuie să depășească 0,5 g.

Dacă peroxidul de sodiu reacționează cu amestecul format din etilenglicol și proba luată în lucru la temperatura camerei, peste amestecul din bombă se pune, în prealabil, un strat subțire de carbonat de sodiu anhidru (*R*), apoi se adaugă peroxidul de sodiu (*R*). Carbonatul de sodiu anhidru se adaugă și în cazul substanțelor moi sau foarte higroscopice, cînd se aduce peste substanța cîntărită, ocupînd volumul liber al nacelei.

Bomba încărcată se închide manual prin înșurubarea dispozitivului de închidere și se introduce în cuptorul de protecție, după ce s-a reglat, în prealabil, flacăra microbecului, astfel încît aceasta să atingă numai baza bombei. Aprinderea amestecului se produce în decurs de 10 — 20 s și este semnalată de un zgomot caracteristic. După alte 40 — 50 s se scoate bomba din cuptor, se răcește imediat cu apă și se deschide.

Atenție! Se recomandă ca în intervalul dintre încărcarea și deschiderea bombei să se poarte ochelari de protecție.

În scopul dizolvării conținutului bombei se îndepărtează mai întâi garnitura de cauciuc de pe capac cu ajutorul unei pensete și se spală cu apă, într-un pahar de 500 ml. În acest pahar se introduc capacul și corpul bombei și se adaugă aproximativ 100 ml apă (până la jumătatea corpului culcat al bombei). Paharul se acoperă cu o sticlă de ceas și se încălzește, treptat și cu precauție, până la amorsarea reacției dintre apă și peroxid de sodiu; încălzirea se întrerupe și se agită ușor până la dizolvare completă. Capacul și corpul bombei se scot și se spală bine cu apă. Prezența unor particule de cărbune în soluția puternic alcalină obținută nu arată o mineralizare incompletă, în schimb, o colorație brună a soluției arată că mineralizarea nu a fost completă.

Soluția se folosește la dozarea halogenilor sau a sulfului, conform prevederilor din monografia respectivă.

IX.C.22. DETERMINAREA pH-ului

pH-ul reprezintă cologaritmul zecimal al concentrației ionilor de hidrogen dintr-o soluție apoasă; este un număr convențional care caracterizează aciditatea sau alcalinitatea soluțiilor, conform prevederilor din tabelul I.

Tabelul I

pH	Reacția soluției
mai mic decât 2,0	puternic acidă
2,0-4,0	acidă
4,0-6,5	slab acidă
6,5-7,5	neutră
7,5-10,0	slab alcalină
10,0-12,0	alcalină
mai mare decât 12,0	puternic alcalină

Când valoarea pH-ului se află la limită, pentru aprecierea reacției soluției se folosește valoarea cea mai îndepărtată față de reacția „neutră”. Spre exemplu, pH-ul 4,0 corespunde reacției „acide”, pH-ul 7,5 corespunde reacției „slab alcaline”.

Determinarea pH-ului se poate efectua prin metoda potențimetrică sau colorimetrică. Determinarea pH-ului se efectuează prin metoda potențimetrică, dacă nu se prevede altfel.

Metoda potențimetrică. pH-ul unei soluții se exprimă în raport cu pH-ul unei soluții de referință, conform formulei:

$$\text{pH} = \text{pH}_s - \frac{E - E_s}{K}$$

în care:

pH = pH-ul soluției de analizat;

pH_s = pH-ul soluției de referință;

E = potențialul soluției de analizat (în volți);

E_s = potențialul soluției de referință cu pH cunoscut (pH_s) (în volți);

K = constantă care variază cu temperatura, conform prevederilor din tabelul II:

Tabelul II

Temperatură (în grade Celsius)	K
15	0,0572
20	0,0582
25	0,0592
30	0,0601
35	0,0611

Practic, determinarea potențimetrică a pH-ului se efectuează prin măsurarea diferenței de potențial dintre doi electrozi (electrod-indicator și electrod de referință) introduși în soluție. În mod obișnuit, se folosește ca electrod-indicator electrodul de sticlă care permite efectuarea unor determinări în serie și nu este influențat de prezența agenților oxidanți sau reductori. Acest electrod poate fi folosit în intervalul de pH 2,0 — 10,0. În intervalul dintre două titrări electrodul se păstrează în apă.

Ca electrod de referință se folosește în mod obișnuit electrodul de calomel saturat. În intervalul dintre două titrări electrodul se păstrează în soluție saturată de clorură de potasiu. Se mai poate folosi electrodul de argint — clorură de argint.

Etalonarea aparatului. Aparatul pentru determinarea pH-ului trebuie etalonat cu soluții-tampon pentru etalonare, cu pH diferit, pentru a verifica, pe de o parte, integritatea electrodului de sticlă și, pe de altă parte, pentru a verifica dacă reacția electrodului corespunde unei funcții liniare. Etalonarea trebuie efectuată cu cel puțin două soluții-tampon pentru etalonare; etalonarea cu o singură soluție-tampon pentru etalonare poate conduce la rezultate necorespunzătoare.

Cele două soluții-tampon pentru etalonare trebuie astfel alese încât să prezinte o diferență de pH care să nu depășească patru unități, iar pH-ul soluției de analizat să fie situat între ele. Prima soluție-tampon pentru etalonare se introduce într-o cuvă. Butonul „temperatură” se reglează la temperatura soluției. Butonul „calibrare” se ajustează până ce aparatul arată valoarea de pH prevăzută în tabel pentru temperatura respectivă. Pentru cea de-a doua soluție-tampon pentru etalonare, introdusă într-o altă cuvă, aparatul trebuie să arate o valoare care să difere cu ± 0,05 unități de pH față de valoarea corespunzătoare din tabelul III; în caz contrar, electrodul de sticlă este înlocuit. Dacă diferența persistă se înlocuiesc

soluțiile-tampon pentru etalonare. Dacă electrodul este fisurat, pentru cele două soluții-tampon pentru etalonare se obțin valori de pH practic identice.

Soluțiile-tampon pentru etalonare precum și variația pH-ului lor în funcție de temperatură sînt prevăzute în tabelul III.

Tabelul III

SOLUȚII-ETALON PENTRU ETALONARE ȘI VARIAȚIA pH-ULUI LOR ÎN FUNCȚIE DE TEMPERATURĂ

Temperatură (în grade Celsius)	Tetraoxalat de potasiu $C_4H_2O_8 \cdot 2H_2O$	Hidrogenotratat de potasiu-soluție saturată la 25 °C $C_4H_6K_2O_4$	Citrat monopotasnic $C_6H_7K_2O_7$	Hidrogenoftalat de potasiu $C_8H_6K_2O_4$	Dihidrogenofosfat de potasiu 0,025 mol/l și hidrogenofosfat de disodiu anhidru 0,025 mol/l $KH_2PO_4 + Na_2HPO_4$	Dihidrogenofosfat de potasiu 0,0087 mol/l și hidrogenofosfat de disodiu anhidru 0,0303 mol/l $KH_2PO_4 + Na_2HPO_4$	Tetraborat de sodiu 0,01 mol/l $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	Carbonat de sodiu anhidru 0,025 mol/l și hidrogenocarbonat de sodiu 0,025 mol/l $Na_2CO_3 + NaHCO_3$
15	1,67	—	3,80	4,00	6,90	7,45	9,28	10,12
20	1,68	—	3,79	4,00	6,88	7,43	9,23	10,06
25	1,68	3,56	3,78	4,01	6,87	7,41	9,18	10,01
30	1,68	3,55	3,77	4,02	6,85	7,40	9,14	9,97
35	1,69	3,55	3,76	4,02	6,84	7,39	9,10	9,93
$\frac{\Delta pH^{(1)}}{\Delta t}$	+0,001	-0,0014	-0,0022	+0,0012	-0,0028	-0,0028	-0,0082	-0,0096

(1) Variația pH-ului la o modificare de temperatură de 1 °C

Prepararea soluțiilor-tampon pentru etalonare

Tetraoxalat de potasiu 0,05 mol/l. 12,61 g tetraoxalat de potasiu (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Hidrogenotratat de potasiu-soluție saturată la 25 °C. Un exces de hidrogenotratat de potasiu (R) se agită energic cu apă încălzită la aproximativ 25 °C și se filtrează. Se prepară la nevoie.

Citrat monopotasnic 0,05 mol/l. 11,41 g citrat monopotasnic (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat. Se prepară la nevoie.

Hidrogenoftalat de potasiu 0,05 mol/l. 10,13 g hidrogenoftalat de potasiu (R) uscat, în prealabil, la 110 — 130 °C timp de 2 h, se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Dihidrogenofosfat de potasiu 0,025 mol/l și hidrogenofosfat de disodiu anhidru 0,025 mol/l. 3,39 g dihidrogenofosfat de potasiu (R) și 3,53 g hidrogenofosfat de disodiu anhidru (R), uscate, în prealabil, la 110 — 130 °C

timp de 2 h, se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Dihidrogenofosfat de potasiu 0,0087 mol/l și hidrogenofosfat de disodiu anhidru 0,0303 mol/l. 1,18 g dihidrogenofosfat de potasiu (R) și 4,30 g hidrogenofosfat de disodiu anhidru (R), uscate, în prealabil, la 110 — 130 °C timp de 2 h, se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tetraborat de sodiu 0,01 mol/l. 3,80 g tetraborat de sodiu (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat. Se păstrează ferit de dioxidul de carbon din aer.

Carbonat de sodiu anhidru 0,025 mol/l și hidrogenocarbonat de sodiu 0,025 mol/l. 2,64 g carbonat de sodiu anhidru (R) și 2,09 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Substanțele folosite la prepararea soluțiilor-tampon pentru etalonare trebuie să prezinte un înalt grad de puritate.

Soluțiile-tampon pentru etalonare cît și soluțiile-probă se prepară cu apă proaspăt fiartă și răcită.

Soluțiile-tampon pentru etalonare trebuie conservate în recipiente rezistente la agenți chimici și pot fi folosite timp de cel mult 3 luni de la preparare. La apariția unor flocoane, soluțiile trebuie reînnoite după prealabila sterilizare a recipientelor.

În cazul efectuării unui număr mare de determinări, aparatul trebuie reetalonat.

Soluțiile-probă și soluțiile-tampon pentru etalonare trebuie să prezinte aceeași temperatură.

pH-ul poate fi determinat potențiomtric în soluții sau în suspensii apoase, incolore sau colorate, sau în soluții gelificate.

pH-ul determinat în soluții sau în suspensii neapoase sau parțial apoase nu prezintă decît valori orientative.

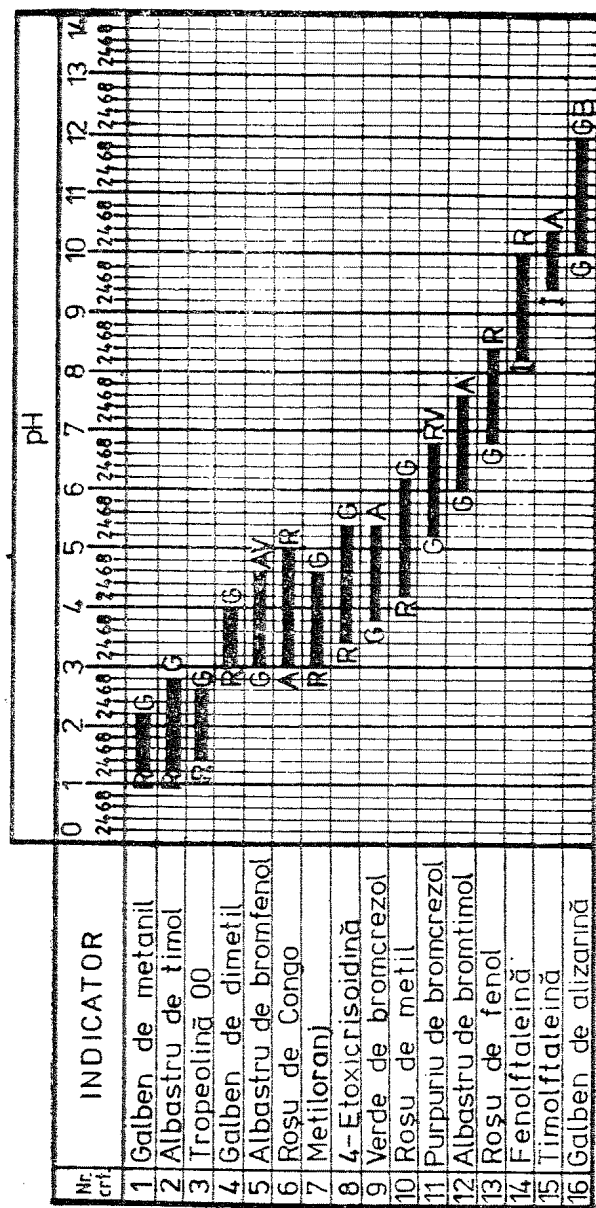
Metoda colorimetrică. a. Determinarea pH-ului cu hîrtie indicator. pH-ul obținut cu hîrtie indicator are o valoare orientativă.

Hîrtia de turnesol indică reacția acidă, neutră sau alcalină a unei soluții. Hîrtia indicator universal folosește o scară comparativă de culori divizată în 0,5 sau 0,3 unități de pH și permite o apreciere a pH-ului apropiată de valoarea reală.

Apreciere a pH-ului în soluții neapoase sau apoase mixte se efectuează prin umectarea prealabilă a hîrtiei cu apă.

b. Determinarea pH-ului cu indicatori de culoare și cu soluții-tampon de comparație. Determinarea constă în compararea vizuală, după adăugarea indicatorului de culoare, a colorației soluției de analizat cu colorațiile soluțiilor-tampon de comparație cu pH cunoscut.

Indicatorii de culoare cu zonele de viraj respective sînt prevăzuți în tabelul IV.



Indicatori de culoare

A — albastru; G — galben; I — incolor; R — roșu; AV — albastru-violet; GB — galben-brun;
RV — roșu-violet.

Soluțiile-tampon de comparație se prepară din următoarele soluții de bază:

Acid clorhidric 0,1 mol/l. Factor limită 0,99 — 1,01.

Clorură de potasiu 0,1 mol/l. 7,451 g clorură de potasiu (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotate.

Hidrogenofosfat de disodiu 0,2 mol/l. 35,62 g hidrogenofosfat de disodiu (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotate. Pentru conservare se adaugă câteva picături de mercur (R).

Acid citric 0,1 mol/l. 21,01 g acid citric (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotate. Pentru conservare se adaugă 50 mg iodură de mercur (II) (R).

Tetraborat de sodiu 0,05 mol/l. 19,07 g tetraborat de sodiu (R) se dizolvă în apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotate.

Hidroxiid de sodiu 0,1 mol/l. Factor limită 0,99 — 1,01.

Soluțiile de bază se prepară cu apă proaspăt fiartă și răcită și se conservă în recipiente din sticlă neutră, timp de cel mult 3 luni de la preparare. La apariția unor flocoane, soluțiile trebuie reinnoite după prealabila sterilizare a recipientelor.

Soluțiile-tampon de comparație se prepară prin amestecarea soluțiilor de bază în proporțiile prevăzute în tabelul V.

Tabelul V

pH	Acid clorhidric 0,1 mol/l (în mililitri)	Clorură de potasiu 0,1 mol/l (în mililitri)
1,1	9,46	0,54
1,2	7,51	2,49
1,3	5,97	4,03
1,4	4,74	5,26
1,5	3,76	6,24
1,6	2,99	7,01
1,7	2,38	7,62
1,8	1,89	8,11
1,9	1,50	8,50
2,0	1,19	8,81
2,1	0,95	9,05
2,2	0,75	9,25
2,3	0,20	9,80
2,4	0,62	9,38
2,5	0,85	9,15
2,6	1,09	8,91

(continuare tabel)

pH	Hidrogenofosfat de disodiu 0,2 mol/l (în mililitri)	Acid citric 0,1 mol/l (în mililitri)
2,7	1,34	8,66
2,8	1,59	8,41
2,9	1,83	8,17
3,0	2,06	7,94
3,1	2,27	7,73
3,2	2,47	7,53
3,3	2,66	7,34
3,4	2,85	7,15
3,5	3,04	6,96
3,6	3,22	6,78
3,7	3,39	6,61
3,8	3,55	6,45
3,9	3,71	6,29
4,0	3,86	6,14
4,1	4,00	6,00
4,2	4,14	5,86
4,3	4,28	5,72
4,4	4,41	5,59
4,5	4,55	5,45
4,6	4,68	5,32
4,7	4,81	5,19
4,8	4,93	5,07
4,9	5,04	4,96
5,0	5,15	4,85
5,1	5,25	4,75
5,2	5,36	4,64
5,3	5,47	4,53
5,4	5,58	4,42
5,5	5,69	4,31
5,6	5,80	4,20
5,7	5,92	4,08
5,8	6,05	3,95
5,9	6,18	3,82
6,0	6,32	3,68
6,1	6,46	3,54
6,2	6,61	3,39
6,3	6,77	3,23
6,4	6,93	3,07
6,5	7,10	2,90
6,6	7,27	2,73
6,7	7,50	2,50
6,8	7,73	2,27

(continuare tabel)

pH	Hidrogenofosfat de disodiu 0,2 mol/l (în mililitri)	Acid citric 0,1 mol/l (în mililitri)
6,9	7,99	2,01
7,0	8,24	1,76
7,1	8,47	1,53
7,2	8,70	1,30
7,3	8,90	1,10
7,4	9,09	0,91
7,5	9,23	0,77
7,6	9,37	0,63
7,7	9,48	0,52
7,8	9,58	0,42
7,9	9,66	0,34
8,0	9,73	0,27
pH	Tetraborat de sodiu 0,05 mol/l (în mililitri)	Acid clorhidric 0,1 mol/l (în mililitri)
8,0	5,58	4,42
8,1	5,70	4,30
8,2	5,84	4,16
8,3	6,00	4,00
8,4	6,22	3,78
8,5	6,45	3,55
8,6	6,73	3,27
8,7	7,08	2,92
8,8	7,48	2,52
8,9	7,97	2,03
9,0	8,50	1,50
9,1	9,08	0,92
9,2	9,70	0,30
pH	Tetraborat de sodiu 0,05 mol/l (în mililitri)	Hidroxid de sodiu 0,1 mol/l (în mililitri)
9,3	9,50	0,50
9,4	8,72	1,28
9,5	8,00	2,00
9,6	7,32	2,68
9,7	6,84	3,16
9,8	6,48	3,52
9,9	6,18	3,82
10,0	5,96	4,04
10,1	5,76	4,24
10,2	5,62	4,38
10,3	5,50	4,50
10,4	5,40	4,60
10,5	5,31	4,69
10,6	5,23	4,77
10,7	5,17	4,83
10,8	5,12	4,88
10,9	5,06	4,94
11,0	5,02	4,98
11,1	4,98	5,02
11,2	4,94	5,06
11,3	4,90	5,10
11,4	4,87	5,13

Determinarea pH-ului cu indicatori de culoare și soluții-tampon de comparație se efectuează astfel:

Pentru a stabili dacă pH-ul probei de analizat se încadrează în limitele prevăzute se folosesc trei eprubete. Într-o eprubetă se introduc 5 sau 10 ml soluție de analizat, iar în celelalte două eprubete aceleași volume din soluțiile-tampon de comparație corespunzătoare limitelor de pH prevăzute. În cele trei eprubete se adaugă câte 0,10 — 0,15 ml indicator de culoare. Colorația soluției de analizat trebuie să se afle între colorațiile celor două soluții-tampon de comparație.

Compararea colorațiilor se efectuează după agitare, privind straturile de lichid de sus în jos, pe un fond alb.

Indicatorul de culoare trebuie astfel ales încât valoarea presupusă a pH-ului să fie situată în partea centrală a domeniului de viraj.

Dacă pH-ul trebuie determinat cu o exactitate de 0,2 unități de pH se prepară o serie de soluții-tampon de comparație, care diferă între ele cu 0,2 unități. pH-ul soluției de analizat este egal, în acest caz, cu pH-ul soluției-tampon de comparație care prezintă aceeași colorație.

Dacă limitele de pH ale soluției de analizat nu sînt cunoscute, pH-ul se determină cu aproximație cu ajutorul hîrtiei indicator universal și se procedează conform prevederilor anterioare, folosind o scară de două sau mai multe soluții-tampon de comparație; intervalul de unități de pH dintre ele este în funcție de precizia dorită.

Determinarea colorimetrică a pH-ului se poate efectua în soluții apoase, incolore sau slab colorate, limpezi sau slab opalescente.

IX.C.23. TITRAREA POTENȚIOMETRICĂ

Titare potențiomtrică este o metodă volumetrică de dozare care folosește indicatori electrochimici (electrozi). Schimbarea bruscă a activității ionilor titrați la punctul de echivalență se stabilește prin măsurarea variațiilor de potențial ale electrodului indicator.

Practic, se determină variația diferenței de potențial dintre doi electrozi (electrod-indicator și electrod de referință) după fiecare adăugare a unui volum determinat din soluția volumetrică.

Se notează potențialul inițial, apoi se adaugă soluția volumetrică, la început în porțiuni mai mari, apoi, cu cel puțin 1 ml înainte și după punctul de echivalență, în porțiuni de 0,05 ml. Se citește diferența de potențial obținută după fiecare adăugare de soluție volumetrică și după stabilizarea acului indicator al potențiometrului. Volumul soluției volumetrică la punctul de echivalență corespunde saltului maxim de potențial care se observă cu ajutorul potențiometrului. Se continuă adăugarea soluției volumetrică și după punctul de echivalență, cu cel puțin 2 ml, volumul adăugat fiind în funcție de natura substanței.

Determinarea volumului soluției volumetrică la punctul de echivalență se poate efectua grafic sau prin calcul.

— Pentru determinarea grafică, se înscrie pe abscisă volumul soluției volumetrică folosite (în mililitri), iar pe ordonată valoarea corespunzătoare

diferenței de potențial (în milivolți), obținându-se în final o curbă de titrare potențiomtrică cu o formă asemănătoare literei S. Punctul de echivalență corespunde punctului de inflexiune de pe curba de titrare potențiomtrică, atunci cînd saltul de potențial este brusc, iar raportul $\frac{\Delta E}{\Delta V}$ (ΔE = variația diferenței de potențial după adaosul soluției volumetrică; ΔV = volumul soluției volumetrică adăugat), care este derivata întii, are valoarea maximă.

— Volumul soluției volumetrică la punctul de echivalență se poate calcula conform formulei:

$$V_x = V_1 + 0,05 \cdot \frac{\frac{\Delta^2 E_1}{\Delta V^2}}{\frac{\Delta^2 E_1}{\Delta V^2} - \frac{\Delta^2 E_2}{\Delta V^2}}$$

în care:

V_x = volumul soluției volumetrică la punctul de echivalență (în mililitri);

V_1 = volumul soluției volumetrică folosit înaintea punctului de echivalență (în mililitri);

0,05 = volumul soluției volumetrică adăugat în jurul punctului de echivalență (în mililitri);

$\frac{\Delta^2 E_1}{\Delta V^2}$ = derivata a doua (pozitivă) înainte de punctul de echivalență;

$\frac{\Delta^2 E_2}{\Delta V^2}$ = derivata a doua (negativă) după punctul de echivalență.

Volumul soluției volumetrică astfel calculat este folosit la stabilirea concentrației respective, conform formulelor de calcul folosite la titrările volumetrică.

Condițiile de lucru (mediul de titrare, electrozii necesari etc.) sînt prevăzute în monografiile respective.

IX.C.24. SPECTROFOTOMETRIE

Proprietatea substanțelor de a absorbi selectiv radiațiile electromagnetice stă la baza spectrofotometriei de absorbție și este folosită pentru identificare, determinarea purității și dozare.

Spectrele de absorbție se obțin la trecerea unui fascicul de radiații continue prin substanța de analizat care poate absorbi o parte din energia acestuia. Cantitatea de energie absorbită este în funcție de structura și de numărul moleculelor și al atomilor substanței cu care interacționează fasciculul de radiații.

În funcție de domeniile spectrale în care are loc absorbția luminii se deosebesc: *spectrofotometria în ultraviolet* (185 — 400 nm); *spectrofotometria în vizibil* (400 — 800 nm); *spectrofotometria în infraroșu* (peste 800 nm).

Spectrele de absorbție în domeniul ultraviolet și vizibil, numite și spectre electronice, se datoresc tranzițiilor dintre nivelele energetice ale stărilor electronice ale moleculelor.

Spectrele de absorbție în domeniul infraroșu se datoresc tranzițiilor de rotație, de vibrație și de rotație-vibrație ale moleculelor.

IX.C.24.1. SPECTROFOTOMETRIE ÎN ULTRAVIOLET ȘI VIZIBIL

Dozările spectrofotometrice în domeniul ultraviolet și vizibil se bazează pe măsurarea luminii absorbite atunci când este respectată legea Bouguer—Lambert—Beer, care stabilește relația dintre lumina absorbită, structura și concentrația în substanța de analizat a soluției și grosimea stratului absorbant, pentru o anumită lungime de undă exprimată în nanometri.

$$I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon c l}$$

în care:

- I = intensitatea luminii transmise;
- I_0 = intensitatea luminii incidente;
- ϵ = constantă caracteristică fiecărei substanțe;
- c = concentrația în substanța de analizat a soluției (% m/V);
- l = grosimea stratului absorbant (în centimetri).

Absorbanța (A) (densitatea optică, extincția) unei soluții este logaritmul zecimal al inversului transmitanței (T) (transmisiei) respectiv logaritmul zecimal al raportului dintre intensitatea luminii incidente (I_0) și intensitatea luminii transmise (I) și este proporțională cu concentrația în substanța de analizat a soluției (c) și cu grosimea stratului absorbant (l).

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon \cdot c \cdot l$$

Transmitanța (T) (transmisia) este raportul dintre intensitatea luminii transmise (I) și intensitatea luminii incidente (I_0).

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Absorbivitatea (a) este raportul dintre absorbanța soluției substanței de analizat (A) și produsul dintre concentrația soluției substanței de analizat (c) exprimată în grame pe litru și grosimea stratului absorbant (l) exprimată în centimetri.

$$a = \frac{A}{c \cdot l}$$

Absorbivitatea molară (ϵ) (coeficient molar de extincție) este o măsură a absorbției luminii la o anumită lungime de undă, într-un strat cu grosimea de 1 cm al soluției substanței de analizat cu concentrația de 1 mol/l. Absorbivitatea molară este independentă de concentrația în substanța de analizat a soluției și variază cu lungimea de undă.

$$\epsilon = a \cdot M$$

în care:

- ϵ = absorbivitatea molară;
- a = absorbivitatea soluției substanței de analizat;
- M = masa moleculară a substanței de analizat.

Absorbanța specifică ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$) (extincția specifică) la o anumită lungime de undă reprezintă absorbanța corespunzătoare unui strat de soluție cu grosimea de 1 cm, care conține 1 g substanță în 100 ml și este o constantă caracteristică fiecărei substanțe.

Cunoscând valoarea absorbanței specifice se poate calcula concentrația în substanța de analizat, conform formulei:

$$c = \frac{A}{A_{1\text{cm}}^{1\%}}$$

Pentru stabilirea purității unei substanțe se poate efectua raportul absorbanțelor $\frac{A_{\lambda 1}}{A_{\lambda 2}}$ sau diferența absorbanțelor ($A_{\lambda 2} - A_{\lambda 1}$), la două lungimi de undă.

Spectrele de absorbție în ultraviolet și în vizibil se obțin grafic prin reprezentarea absorbanței sau a transmitanței în funcție de lungimea de undă.

Spectrofotometrul de absorbție în ultraviolet și vizibil se compune din următoarele părți principale: sursa de radiații, monocromatorul, suportul pentru cuve, detectorul, amplificatorul și înregistratorul.

Sursa de radiații este constituită, de obicei, dintr-un bec cu filament de wolfram, pentru domeniul vizibil și dintr-o lampă de hidrogen sau deuteriu, pentru domeniul ultraviolet.

Monocromatorul și cuvele sînt confecționate din sticlă, pentru domeniul vizibil, și din cuarț, pentru domeniul ultraviolet.

Pentru determinările spectrofotometrice se folosesc două cuve identice: o cuvă în care se introduce soluția substanței de analizat (soluția-probă) și o cuvă în care se introduce lichidul de compensare constituit din solventul sau amestecul de solvenți și reactivi folosiți la prepararea soluției-probă.

Concentrațiile soluțiilor se aleg astfel încît valorile absorbanțelor să fie cuprinse între 0,30 și 0,70, cînd se obține o precizie satisfăcătoare a determinărilor.

Abateră admisă față de lungimea de undă prevăzută în monografia respectivă este de ± 2 nm.

Determinările se efectuează în cuvă de 1 cm și la temperatura de $20 \pm 0,5$ °C, dacă nu se prevede altfel.

În monografiile respective se prevede concentrația soluțiilor, natura solventului și, atunci cînd este necesar, condițiile de pH în care se efectuează determinările.

Dacă în monografia respectivă nu se prevede lichidul de compensare, determinarea se efectuează folosind ca lichid de compensare solventul de la prepararea soluției-probă. În monografia respectivă este prevăzut lichidul

dul de compensare cînd la prepararea soluției-probă se folosește un amestec de solvenți și reactivi.

Pentru *etalonarea scării* pe care sînt înscrise lungimile de undă ale spectrofotometrului se procedează la determinarea poziției liniilor spectrale emise de lampa de hidrogen la 486,1 nm și la 656,1 nm și de lampa cu vapori de mercur la 265,3 nm, la 313,2 nm, la 365,0 nm, la 404,7 nm și la 546,1 nm, efectuîndu-se corecțiile corespunzătoare.

Scara absorbanțelor se verifică și se etalonează folosind o soluție preparată din 60 mg dicromat de potasiu (*s.r.*) care se dizolvă în acid sulfuric 0,005 mol/l și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat. Pentru această soluție se obțin următoarele valori ale absorbanțelor, corespunzătoare unui strat de soluție cu grosimea de 1 cm :

$$\begin{aligned} \lambda &= 235 \text{ nm}; A = 0,745 \pm 0,01; \\ \lambda &= 257 \text{ nm}; A = 0,870 \pm 0,015; \\ \lambda &= 313 \text{ nm}; A = 0,290 \pm 0,01; \\ \lambda &= 350 \text{ nm}; A = 0,645 \pm 0,01. \end{aligned}$$

IX.C.24.2. SPECTROFOTOMETRIE ÎN INFRAROȘU

Spectrofotometrele folosite în domeniul infraroșu sînt astfel construite încît permit să se obțină lumina monocromatică în intervalul de la 5 000 cm^{-1} la 400 cm^{-1} .

Spectrul de absorbție în infraroșu se obține grafic prin reprezentarea transmitanței în procente în funcție de numărul de undă.

$$T\% = \frac{I}{I_0} \cdot 100$$

în care :

$$\begin{aligned} T\% &= \text{transmitanța substanței de analizat (în procente)}; \\ I &= \text{intensitatea luminii transmise}; \\ I_0 &= \text{intensitatea luminii incidente}. \end{aligned}$$

Numărul de undă folosit în domeniul infraroșu este o mărime proporțională cu frecvența și este inversul lungimii de undă în vid. Unitatea de măsură a numărului de undă este inversul centimetrului (cm^{-1}), conform raportului următor :

$$\nu = \frac{10^4}{\lambda}$$

în care :

$$\begin{aligned} \nu &= \text{numărul de undă (în } \text{cm}^{-1}\text{)}; \\ \lambda &= \text{lungimea de undă (în micrometri)}. \end{aligned}$$

Benzile de absorbție în infraroșu și intensitățile acestora sînt caracteristice substanțelor și se pot folosi pentru identificare și dozare.

Soluțiile și lichidele se examinează sub forma unui film obținut între două ferestre sau prin introducerea în cuve confecționate din material transparent pentru lumina infraroșie (de ex. clorură de sodiu, bro-

mură de potasiu, fluorură de litiu), folosind pentru compensare ferestre sau cuve din același material și de aceeași grosime. În cazul soluțiilor se folosește și un lichid de compensare.

Substanțele solide se pot analiza folosind următoarele procedee de preparare a probelor :

a. *Suspensie sub formă de pastă*. Se triturează bine 10 — 20 mg substanță de analizat cu 0,1 ml lichid de imersie (parafină lichidă de puritate spectrală, dacă nu se prevede altfel). Pasta obținută se presează între două ferestre de bromură de potasiu (clorură de sodiu, fluorură de litiu) de puritate spectrală și se înregistrează spectrul în infraroșu, folosind pentru compensare parafină lichidă de puritate spectrală, dacă nu se prevede altfel și ferestre din același material și de aceeași grosime, dar fără substanța de analizat.

b. *Dispersie sub formă de comprimate*. Se folosește bromură de potasiu (sau clorură de sodiu) de puritate spectrală, uscată, în prealabil, la 250 °C timp de 1 h. Se aduce într-un vibrator un amestec care conține 1 — 3 mg substanță de analizat și 0,3 g bromură de potasiu (*R*). Amestecul se pulverizează, se omogenizează timp de 1 — 3 min, se introduce imediat în matriță și se comprimă ; trebuie să se obțină comprimate uniforme. Se înregistrează spectrul în infraroșu, folosind pentru compensare un comprimat preparat în aceleași condiții, dar fără substanța de analizat. Nu se folosesc comprimatele care nu sînt uniforme sau care prezintă o transmisie mai mică de 75%, la aproximativ 2 000 cm^{-1} (5 μm) unde proba de analizat nu prezintă benzi de absorbție specifice fără compensare.

c. *Obținerea unei pelicule*. Soluția substanței de analizat într-un solvent organic volatil se toarnă pe o suprafață de mercur într-o capsulă de porțelan și se lasă să se evapore solventul. Se înregistrează spectrul în infraroșu al peliculei obținute.

Spectrul în infraroșu al probei de analizat prelucrate prin unul din procedeele a, b sau c se compară cu spectrul în infraroșu obținut cu o substanță de referință prelucrată în aceleași condiții cu proba de analizat.

Dacă spectrele obținute prin procedeele a și b, descrise pentru substanțele solide, prezintă deosebiri sensibile față de spectrele substanțelor de referință și dacă în monografia respectivă nu se fac alte precizări, atît substanța de analizat, cît și substanța de referință se recrystalizează din același solvent, prevăzut în monografia respectivă, și determinările se repetă.

Verificarea și etalonarea numerelor de undă ale spectrofotometrelor în infraroșu se efectuează folosind spectrul de referință al filmului de polistiren.

IX.C.24.3. SPECTROFOTOMETRIE DE ABSORBȚIE ATOMICĂ

Spectrofotometria de absorbție atomică este o metodă de analiză care se bazează pe proprietatea unui atom aflat în stare electronică fundamentală de a absorbi energia radiantă corespunzătoare lungimii de undă a uneia din radiațiile sale de rezonanță.

Spectrofotometrul de absorbție atomică se compune dintr-o sursă de emisie

care furnizează radiațiile spectrale caracteristice elementului de dozat, un vaporizator-arzător și un dispozitiv de detectare.

Sursa de emisie este constituită dintr-o lampă cu catod cavitărilor în măsură să emită radiația de aceeași lungime de undă cu aceea a elementului de dozat; lampa catodică se alege în funcție de elementul de dozat.

Vaporizator-arzătorul servește la introducerea soluției de analizat în flacără, unde aceasta este adusă la temperatură înaltă sub formă de vapori care conțin atomii elementului de dozat. Alimentarea se face cu un amestec de aer cu acetilenă, sau aer cu hidrogen sau pentru cazuri deosebite, acetilenă cu oxid de dinitrogen.

Dispozitivul folosit pentru detectarea semnalului provenit din flacără este constituit dintr-un element optic dispersiv (monocromator), un detector de radiații (fotomultiplicator) și un sistem de măsurare a valorii absorbanțelor, respectiv a transmitanțelor.

Determinările efectuate se raportează la o soluție de referință cu o concentrație cunoscută în elementul care se dozează, folosind în acest scop „Metoda curbei de etalonare” sau „Metoda adaosului substanței de referință”.

Metoda curbei de etalonare. În vederea stabilirii curbei de etalonare se prepară cel puțin trei soluții de referință de concentrații cunoscute în elementul care se dozează, dintre care una cu o concentrație mai mare, una cu o concentrație egală și alta cu o concentrație mai mică decât concentrația presupusă a soluției de analizat. Soluția substanței de analizat se prepară conform prevederilor din monografia respectivă.

În aparat se introduce solventul sau amestecul de solvenți și se reglează detectorul la punctul zero, astfel încât să se obțină semnalul maxim pe scara transmitanței (absorbanța minimă). În continuare, se introduce soluția de referință cu concentrația cea mai mare și se reglează amplificarea, astfel încât să se obțină o valoare potrivită (0,20 — 0,70) pentru absorbanță (sensibilitate maximă). Se controlează a doua oară punctul zero, după ce s-a fixat amplificarea dorită și se efectuează o a doua măsurare a aceleiași soluții de referință. Se determină în continuare absorbantele celorlalte soluții de referință precum și a soluției de analizat.

După fiecare determinare se spală aparatul cu solventul sau cu amestecul de solvenți folosiți la determinarea respectivă.

Valoarea absorbantei pentru fiecare soluție reprezintă media a trei determinări.

Se trasează curba de etalonare a absorbantei în funcție de concentrație, iar concentrația elementului în soluția de analizat se determină prin interpolare.

Metoda este folosită pentru determinarea concentrației în diferitele elemente din soluția de analizat, în cazul în care acestea nu interferează unele cu altele.

Metoda adaosului substanței de referință. În trei baloane cotate de aceeași capacitate în care se introduc volume egale din soluția-probă (preparată conform prevederilor din monografia respectivă), se adaugă volume crescînde dintr-o soluție de referință de concentrație cunoscută

în elementul care se dozează. În acest mod se obțin trei soluții care conțin cantități în ordine crescîndă din elementul de dozat. Fiecare balon se completează la semn cu solventul prevăzut.

Aparatul se reglează la punctul zero conform prevederilor de la „Metoda curbei de etalonare”. Amplificarea aparatului se reglează cu ajutorul soluției celei mai concentrate. Se determină de trei ori absorbanta pentru fiecare soluție și se calculează media.

Într-un sistem de coordonate ortogonale, a căror origine reprezintă concentrația zero raportată la elementul adăugat, se înscrie pe abscisă concentrația crescîndă în elementul adăugat din soluții, iar pe ordonată valorile absorbantelor determinate pentru aceste concentrații (media a trei determinări). Se extrapolează dreapta experimentală obținută, pînă la intersecția acesteia cu partea negativă a axei absciselor. Distanța de la punctul de întîlnire de pe axa absciselor pînă la originea reprezintă concentrația în elementul de dozat a soluției de analizat.

Metoda este folosită pentru determinarea concentrației în diferitele elemente din soluția de analizat, în cazul în care acestea interferează unele cu altele.

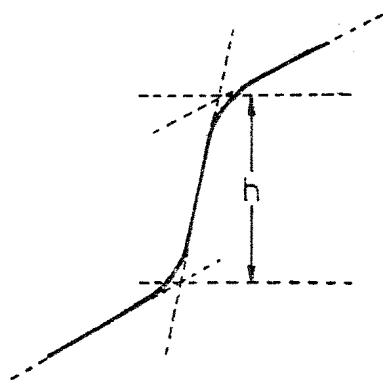
IX.C.25. POLAROGRAFIE

Polarografia este o metodă electrochimică de analiză care se bazează pe măsurarea intensității curentului de difuziune în timpul procesului de electroliză a unei substanțe, la un microelectrod-indicator, în funcție de tensiunea aplicată.

Electroliza se efectuează, de obicei, între un electrod-picător de mercur, polarizabil (electrod-indicator) și un electrod de comparație, practic nepolarizabil (electrod de mercur cu suprafață mare sau electrod de calomel saturat). În timpul electrolyzei, viteza de difuziune a ionilor la temperatură constantă este direct proporțională cu gradientul de concentrație al substanței supuse electrolyzei (depolarizantului), apoi atinge o valoare limită (curent de difuziune limită), după care rămîne constantă. Curentul de difuziune limită determină înălțimea treptei polarografice și este proporțional cu concentrația substanței electroactive. Potențialul corespunzător jumătății înălțimii treptei polarografice (potențialul de semiundă) caracterizează substanța din punct de vedere calitativ; evaluarea acestuia stă la baza analizei polarografice calitative.

Deoarece determinările trebuie efectuate în lipsa oxigenului, acesta se îndepărtează prin barbotarea în soluția de electrolyză a unui curent de nitrogen.

Pentru ca transportul curentului să se efectueze numai prin difuziune și pentru creșterea conductibilității soluției se adaugă în celula polarografică un exces de electrolit indiferent din punct de vedere electrochimic, numit soluție de bază, într-o concentrație de 50 — 100 de ori mai mare decât concentrația depolarizantului. În unele cazuri, soluției de bază i se adaugă



o soluție de coloid stabilizator (soluție de gelatină).

Pentru dozări se pot folosi următoarele metode:

Metoda comparației (metoda soluțiilor-etalon) constă în compararea înălțimilor curbelor curent-tensiune corespunzătoare soluției-probă și soluției-etalon, înregistrate în aceleași condiții;

Metoda adaosurilor, în care după înregistrarea curbei curent-tensiune pentru un volum exact măsurat din soluția-probă, acestuia i se adaugă un volum din soluția-etalon pentru a mări înălțimea curbei cu o treime sau cu o jumătate din înălțimea ei.

Analiza polarografică se efectuează cu ajutorul polarografelor de diferite tipuri.

Tehnica de lucru. Soluția-probă, preparată conform prevederilor din monografia respectivă, se introduce în celula polarografică a cărei temperatură trebuie să se mențină la $20 \pm 0,5$ °C. În soluție se barbotează nitrogen (*R*) timp de 10 — 15 min, pentru îndepărtarea oxigenului. Electrocul-picator de mercur se introduce în soluție, reglându-se înălțimea coloanei de mercur, astfel încât să se obțină un timp de picurare cuprins între 3 și 5 s; se înregistrează treapta polarografică în domeniul de potențial prevăzut în monografie.

În paralel, se înregistrează în aceleași condiții cu soluția-probă treapta polarografică corespunzătoare soluției-etalon preparate conform prevederilor din monografia respectivă.

Înălțimea trepte (*h*) se determină conform figurii.

Concentrația soluției-probă se calculează conform următoarelor formule:

— pentru metoda comparației:

$$c_p = \frac{c_e \cdot h_p}{h_e}$$

în care:

c_p = concentrația soluției-probă (% m/V);

c_e = concentrația soluției-etalon (% m/V);

h_p = înălțimea trepte corespunzătoare soluției-probă (în milimetri);

h_e = înălțimea trepte corespunzătoare soluției-etalon (în milimetri).

— pentru metoda adaosurilor:

$$c_p = \frac{h_p \cdot c_e \cdot V_e}{h_t \cdot V_e + (h_t - h_p) \cdot V_p} \cdot F$$

în care:

c_p = concentrația soluției-probă (% m/V);

c_e = concentrația soluției-etalon (% m/V);

h_p = înălțimea trepte corespunzătoare soluției-probă (în milimetri);

h_t = înălțimea totală a trepte (în milimetri);

V_p = volumul soluției-probă + volumul soluției de bază (în mililitri);

V_e = volumul soluției-etalon adăugat (în mililitri);

F = factor de diluție.

Observație. Datorită toxicității vaporilor de mercur, determinările trebuie efectuate cu precauție.

IX.C.26. CROMATOGRAFIE

Cromatografia este o metodă fizico-chimică de separare a unor substanțe dintr-un amestec, într-un sistem constituit dintr-o fază staționară și o fază mobilă care se deplasează într-o direcție dată. Metoda cromatografică se bazează pe un proces de migrare dinamică diferențiată a substanțelor din amestecul respectiv ca urmare a unor diferențe în adsorbție, repartiție, solubilitate, presiune de vapori, mărimea moleculei etc.

IX.C.26.1. CROMATOGRAFIE PE HÎRTIE

Aparatură. Vase cromatografice din sticlă, cu posibilitatea de închidere etanșă, de dimensiuni și forme diferite, corespunzătoare benzilor de hîrtie, prevăzute cu un dispozitiv de fixare a hîrtilor cromatografice și cu o cuvă, care în cazul tehnicii ascendente se așază pe fundul vasului cromatografic, iar în cazul tehnicii descendente se fixează la partea superioară a vasului.

Benzi de hîrtie cromatografică. În monografia respectivă este specificat tipul de hîrtie cromatografică. Hîrtia se taie de-a lungul fibrelor în benzi de lățime convenabilă. Dacă sensul fibrelor nu este menționat, pe coala de hîrtie se aplică o picătură de apă; axa principală a elipsei formate arată direcția de tăiere a benzilor.

Micropipete, microsiringi sau alte dispozitive.

Tehnica de lucru. Dacă nu se prevede altfel, cu 24 h înaintea determinării cromatografice, vasul cromatografic se saturează cu toate componentele fazei mobile (developant), introduse în cristalizoare, în amestec sau separat fiecare componentă. Saturarea vasului și cromatografierea se efectuează la o temperatură cuprinsă între 20 °C și 25 °C.

Tehnica de cromatografiere (ascendentă, descendentă), pregătirea benzilor de hîrtie cromatografică, developantul, modul de preparare a soluțiilor de aplicat (probă, etalon), volumele aplicate pe hîrtia cromatografică și distanța parcursă de developant sînt prevăzute în monografia respectivă.

Linia pe care se aplică soluțiile (linia de start) trebuie să fie situată la o distanță de 5 — 6 cm de marginea benzii de hîrtie, pentru tehnica

de dezvoltare ascendentă și de 10 — 12 cm, pentru tehnica de dezvoltare descendentă. Distanța dintre două puncte de aplicare a soluțiilor trebuie să fie de 3 — 4 cm; distanța dintre punctele marginale și latura hîrtiei trebuie să fie de cel puțin 2,5 cm. Soluțiile se aplică pe hîrtia cromatografică, dacă nu se prevede altfel, în pete circulare cu diametrul de cel mult 6 mm. Dacă este cazul, soluția se aplică în fracțiuni, așteptînd de fiecare dată evaporarea solventului, eventual cu ajutorul unui curent moderat de aer.

După ce developantul a parcurs distanța prevăzută, hîrtia cromatografică se scoate, se usucă și se pun în evidență petele, conform prevederilor din monografia respectivă.

Identificarea, evaluarea semicantitativă și dozarea directă se efectuează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire”. Dozarea se mai poate efectua și după decuparea petei și eluarea acesteia cu un solvent potrivit, conform prevederilor din monografia respectivă.

IX.C.26.2. CROMATOGRAFIE PE STRAT SUBȚIRE

Aparatură Plăci cromatografice din sticlă sau din alte materiale, de dimensiuni diferite, cu lungimea, de obicei, de 20 cm și lățimea variabilă, pe care se aplică un strat subțire de adsorbant de puritate cromatografică (silicagel, kieselgur, celuloză microcristalină, oxid de aluminiu etc.), la care se pot adăuga lianți (sulfat de calciu, amidon, carboximetilceluloză etc.) sau agenți fluorescenți.

Vase cromatografice din sticlă, cu posibilitatea de închidere etanșă, de dimensiuni convenabile, pentru a asigura menținerea plăcilor în poziție aproape verticală.

Micropipete, microseringi sau alte dispozitive.

Prepararea plăcilor cromatografice. Se prepară o suspensie omogenă din adsorbant și apă în proporție de 1 : 2 m/V, dacă nu se prevede altfel în monografia respectivă sau de către producătorul adsorbantului. Suspensia obținută se aplică pe plăci, în prealabil bine curățate, cu ajutorul unui dispozitiv, într-un strat uniform de 0,25 mm grosime. Plăcile cromatografice se usucă la aer timp de 30 min (silicagel G, silicagel GF₂₅₄ și kieselgur G) sau cel puțin timp de 2 h (silicagel H și silicagel HF₂₅₄), apoi, în etuvă, la 105 — 110 °C (silicagel G, silicagel GF₂₅₄ și kieselgur G) sau la 120 °C (silicagel H și silicagel HF₂₅₄) timp de 1 h. Se recomandă îndepărtarea unei fișii de 2 — 5 mm adsorbant de-a lungul marginilor verticale ale plăcii. Plăcile cromatografice se păstrează în excicator cu clorură de calciu anhidră. Dacă sînt folosite după mai mult de 3 zile de la preparare, plăcile cromatografice se reactivează în etuvă, conform prevederilor anterioare, sau, după caz, conform prevederilor din monografia respectivă. Se pot folosi și plăci realizate industrial.

Tehnica de lucru. Dacă nu se prevede altfel, înainte determinării cromatografice respective, vasul cromatografic se saturează cu vaporii de

velopantului prin următorul procedeu: se căpтуșesc cu hîrtie de filtru trei pereți ai vasului și se introduce developantul, astfel încît acesta să formeze, de obicei, un strat cu grosimea de 10 mm, se acoperă vasul și se lasă, dacă nu se prevede altfel, timp de 30 min pentru saturare.

Saturarea vasului cromatografic și determinarea cromatografică se efectuează la o temperatură cuprinsă între 20 °C și 25 °C. O diferență de temperatură între pereții vasului cromatografic conduce la perturbări ale procesului de migrare în stratul adsorbant. În cazul substanțelor fotosensibile, dezvoltarea trebuie efectuată ferit de lumină.

În cazul în care faza staționară este formată dintr-un adsorbant impregnat cu un lichid care imbibă adsorbantul, înainte de aplicarea soluțiilor-probă și a soluțiilor-etalon pe placa cromatografică, aceasta este introdusă într-un vas cromatografic în care se află un strat cu grosimea de aproximativ 10 mm din lichidul de impregnare (eventual diluat cu un solvent volatil, dacă se prevede astfel în monografia respectivă) și se lasă pînă cînd acesta a parcurs distanța prevăzută în monografia respectivă.

Natura adsorbantului, solventul sau amestecul de solvenți care constituie developantul (în mililitri), modul de preparare al soluțiilor de aplicat (probă, etalon), volumele aplicate pe placa cromatografică și distanța parcursă de developant sînt prevăzute în monografia respectivă.

Linia de start trebuie situată la o distanță de 2 cm de marginea plăcii. Distanța dintre două puncte de aplicare a soluțiilor trebuie să fie de cel puțin 1,5 cm, distanța dintre punctele marginale și laturile plăcii trebuie să fie de cel puțin 2 cm.

Soluțiile se aplică pe placa cromatografică în pete circulare, cu diametrul de 2 — 6 mm, sau în benzi, conform prevederilor din monografia respectivă. Dacă este cazul, soluția se aplică în fracțiuni, așteptînd de fiecare dată evaporarea solventului, eventual cu ajutorul unui curent moderat de aer. După evaporarea solventului, placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, pe cît posibil în poziție verticală. Petele de pe linia de start nu trebuie să atingă suprafața stratului de developant. După ce developantul a parcurs distanța prevăzută, de obicei 10 — 15 cm, placa cromatografică se scoate din vasul cromatografic, se usucă și se pun în evidență petele, conform prevederilor din monografia respectivă.

De obicei, punerea în evidență a petelor de pe cromatogramă se efectuează prin examinarea acestora ca atare sau după tratare cu reactivi potriviți, în lumina vizibilă sau în lumina ultravioletă la 254 nm sau la 366 nm.

Pentru *identificarea substanțelor*, se compară pe aceeași cromatogramă valoarea R_f și culoarea sau fluorescența petei obținute cu soluția-probă, cu valoarea R_f și culoarea sau fluorescența petei obținute cu soluția-etalon: cele două pete trebuie să fie asemănătoare.

Valoarea R_f a unei substanțe este:

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

în care :

- a = distanța parcursă de substanță de la punctul de aplicare al soluției pînă la centrul petei (în centimetri);
- b = distanța parcursă de developant de la punctul de aplicare al soluției pînă la frontul developantului, trecînd prin centrul petei (în centimetri).

Identificarea unei substanțe se efectuează, în anumite cazuri, față de o substanță de referință, cu ajutorul valorii R_r .

Valoarea R_r a unei substanțe este :

$$R_r = \frac{a}{c}$$

în care :

- a = distanța parcursă de substanță de la punctul de aplicare al soluției pînă la centrul petei (în centimetri);
- c = distanța parcursă de substanța de referință de la punctul de aplicare al soluției pînă la centrul petei (în centimetri).

Compararea vizuală a dimensiunii petelor și a intensității colorației sau fluorescenței se folosește pentru *evaluarea semicantitativă* a impurităților.

Dozarea substanțelor separate pe cromatogramă se efectuează, după răzuirea petelor respective și eluarea substanțelor de pe adsorbant cu un solvent potrivit, prin spectrofotometrie sau direct pe placă, de obicei, prin densitometrie.

Adsorbantii, lianții și solvenții folosiți trebuie să fie de puritate cromatografică.

IX.C.26.3. CROMATOGRAFIE DE GAZE

Cromatografia de gaze este o metodă fizico-chimică de separare cromatografică în care faza mobilă este un gaz (gaz-purtător), iar faza staționară este un solid sau un lichid cu care este impregnat un suport solid inert sau un lichid repartizat uniform pe pereții unei coloane capilare. Faza staționară se află într-o coloană cromatografică, confecționată, de obicei, din sticlă sau din oțel inoxidabil. Faza mobilă se deplasează continuu prin coloană, iar la ieșire, gazul-purtător trece prin detector.

Cromatograful de gaze este compus din următoarele părți principale: sursa de gaz, camera de evaporare, coloana cromatografică, termostatul, detectorul și sistemul de înregistrare.

Gazul-purtător se deplasează cu o viteză constantă prin camera de evaporare, preia proba de analizat și o introduce în coloana cromatografică, unde se realizează separarea componentelor. La ieșirea din coloana cromatografică, gazul-purtător trece împreună cu componentele separate prin detector, care emite un semnal electric proporțional cu concentrația componentei din faza gazoasă. Detectorul este conectat la sistemul de înregistrare. Rezultatele se prezintă sub forma unui grafic semnal-timp. Deoarece probele de analizat dizolvate într-un solvent trebuie să fie aduse în stare de vapori, camera de evaporare este încălzită la o tem-

peratură suficient de ridicată pentru a asigura o evaporare rapidă, fără a produce o degradare termică a probelor.

În timpul determinării, temperatura coloanei cromatografice trebuie să rămână constantă sau, dacă este necesar, trebuie să crească după un anumit program.

Tehnica de lucru. În monografia respectivă sînt prevăzute caracteristicile coloanei cromatografice (tipul, lungimea și diametrul coloanei, natura și concentrația fazei staționare, natura și granulația suportului) și condițiile de cromatografiere (concentrația soluției probei de analizat, concentrația soluției sau a soluțiilor substanțelor de referință, volumele de injectat din fiecare soluție, natura și debitul gazului-purtător, temperatura camerei de evaporare, a coloanei cromatografice și a detectorului, tipul de detector).

Dacă determinarea gazcromatografică se efectuează cu ajutorul unui standard intern, se prepară, în prealabil, următoarele soluții :

- soluția substanței de referință și a standardului intern (soluția 1);
- soluția probei de analizat (soluția 2);
- soluția probei de analizat și a standardului intern (soluția 3).

Pentru a se obține un răspuns convenabil al detectorului se determină experimental sensibilitatea aparatului și volumul soluțiilor de injectat, cu ajutorul soluției 1. Concentrația standardului intern trebuie astfel aleasă încît răspunsurile detectorului pentru proba de analizat și pentru standardul intern să fie aproximativ egale. Se efectuează o gazcromatogramă diferențială injectînd volumul ales din soluția 1. Determinarea se repetă de două ori.

În mod identic, se efectuează gazcromatogramele cu aceleași volume din soluțiile 2 și 3 și se măsoară suprafețele picurilor. Dacă unul din picuri are același timp de reținere (timpul scurs de la injectare pînă la apariția picului) cu timpul de reținere al standardului intern, la determinarea răspunsurilor se ține seama de contribuția fiecăruia dintre ele.

Concentrația substanței sau a substanțelor de analizat se calculează din valorile obținute.

Rezultatul determinării este valabil dacă rezoluția picurilor măsurate pe gazcromatogramă este mai mare decît 1,0.

Rezoluția se calculează conform formulei :

$$R = \frac{2(t_{Rb} - t_{Ra})}{Y_a + Y_b}$$

în care :

R = rezoluția ;

t_{Ra} și t_{Rb} = distanțele pe linia de bază între punctul de injecție și perpendicularele coborîte din maximele a două picuri alăturate (în milimetri) ;

Y_a și Y_b = lățimile picurilor respective pe linia de bază (în milimetri).

IX.C.26.4. CROMATOGRAFIE DE LICHIDE SUB PRESIUNE

Cromatografia de lichide sub presiune este o metodă fizico-chimică de separare cromatografică în care faza mobilă este un lichid, iar faza staționară, conținută într-o coloană, este constituită dintr-un solid cu granulație fină sau un solid impregnat cu un lichid sau un solid pe care sînt grefate grupări organice.

Cromatograful de lichide sub presiune se compune din următoarele părți principale: sistemul de pompare, sistemul de injecție, coloana cromatografică, detectorul și sistemul de înregistrare.

Faza mobilă, furnizată de unul sau mai multe rezervoare, circulă prin coloana cromatografică cu un debit constant, sub efectul unei presiuni și apoi trece prin detector.

Temperatura coloanei cromatografice se menține constantă în timpul determinării și în majoritatea cazurilor este temperatura camerei.

Compoziția fazei mobile prevăzute poate să rămînă constantă pe toată durata determinării (eluție izocratică) sau să varieze după un anumit program (gradient de eluție).

Sistemul de detectare folosit trebuie să permită determinarea cantităților de componente prezente în eluent și se bazează pe spectrofotometrie de absorbție, refractometrie diferențială, fluorimetrie, combustie sau metode electrochimice.

Tehnica de lucru. În monografia respectivă sînt prevăzute caracteristicile coloanei cromatografice (tipul, lungimea, diametrul interior, natura fazei staționare, dimensiunea particulelor etc.) și condițiile de cromatografiere (concentrația soluției de analizat, concentrația soluției sau a soluțiilor-standard, volumele de injectat din fiecare soluție, compoziția și debitul fazei mobile, temperatura, modul de lucru, sistemul de detectare).

Soluțiile folosite trebuie să fie lipsite de particule solide în suspensie.

Cu ajutorul soluțiilor-standard se reglează aparatul și se determină volumul soluțiilor de injectat pentru a se obține un răspuns convenabil al detectorului. Se verifică reproductibilitatea răspunsurilor prin mai multe injecții. Dacă este cazul se determină numărul de talere teoretice. Se injectează soluțiile-probă și se înregistrează cromatogramele, verificîndu-se reproductibilitatea răspunsurilor prin mai multe injecții. Se determină suprafața sau înălțimile picurilor componentelor. Dacă se folosește un standard intern, se urmărește ca nici un pic al substanței de analizat să nu fie mascat de picul standardului intern; în caz contrar se efectuează corecțiile necesare.

Din valorile obținute se calculează concentrația componentei sau componentelor de determinat.

Rezultatele determinării sînt valabile numai dacă rezoluția dintre picurile măsurate pe cromatogramă este mai mare decît 1,0, dacă nu se prevede altfel.

Rezoluția se calculează conform formulei:

$$R = \frac{1,18(t_{Rb} - t_{Ra})}{b_{0,5a} + b_{0,5b}}$$

în care:

R = rezoluția;

t_{Rb} și t_{Ra} = distanțele pe linia de bază între punctul de injecție și perpendicularele coborîte din maximele a două picuri alăturate (în milimetri);

$b_{0,5a}$ și $b_{0,5b}$ = lățimile picurilor respective la jumătatea înălțimii acestora (în milimetri);

$t_{Rb} > t_{Ra}$.

Numărul de talere teoretice se calculează pornind de la datele obținute în condiții izocratice, conform formulei:

$$n = 5,54 \left(\frac{t_R}{b_{0,5}} \right)^2$$

în care:

n = numărul de talere teoretice;

t_R = distanța pe linia de bază între punctul de injecție și perpendicularea coborîtă din maximul picului studiat (în milimetri);

$b_{0,5}$ = lățimea picului respectiv la jumătatea înălțimii acestuia (în milimetri).

IX.C.27. ELECTROFOREZĂ

Electroforeza este o metodă fizică de analiză, care se bazează pe migrarea particulelor încărcate electric, dizolvate sau dispersate într-o soluție de electrolit și supuse acțiunii unui cîmp electric.

Mobilitatea electroforetică a unei particule este viteza de deplasare în metri pe secundă a particulei supuse acțiunii unui cîmp electric de un volt pe metru și se exprimă în metri pătrați pe volt și pe secundă ($m^2 \cdot V^{-1} \cdot s^{-1}$). Submultiplul curent folosit este centimetrul pătrat pe volt și pe secundă ($cm^2 \cdot V^{-1} \cdot s^{-1}$).

Mobilitatea electroforetică a unei particule se calculează conform formulei:

$$m = \frac{d}{t \cdot E}$$

în care:

m = mobilitatea electroforetică a unei particule (în metri pătrați pe volt și pe secundă);

d = distanța de migrare a particulei în timpul t (în metri);

t = timpul de migrare al particulei (în secunde);

E = gradientul de potențial (în volți pe metru).

Mobilitatea electroforetică este o constantă fizică în condiții electroforetice definite. Mobilitatea electroforetică variază în funcție de numeroși factori care depind de particulă (natura, mărimea, forma, sarcina electrică, gradul de hidratare și gradul de disociere, coeficientul de frecare) și de soluția de electrolit (natura, concentrația, forța ionică, pH-ul, viscozitatea, temperatura). Migrarea particulelor în câmpul electric se produce spre polul de sens opus sarcinii electrice a particulelor respective, astfel încât particulele cu sarcină pozitivă migrează spre catod (cataforeză), iar particulele cu sarcină negativă spre anod (anaforeză). La punctul izoelectric nu are loc migrarea electroforetică.

În timpul electroforezei, fracțiunile migrează în medii poroase impregnate cu soluție de electrolit. *Ca medii poroase* se folosesc: acetat de celuloză-foi (*R*), hîrtie de filtru pentru electroforeză, agaroză-gel (*R*), agar-gel (*R*) etc.

Aparatura este compusă din:

— un generator de curent continuu, cu tensiune variabilă de la 0 V la 250 V sau la 500 V și cu o intensitate de cel mult 50 mA;

— o cameră de electroforeză cu două compartimente separate, anodic și catodic, în care se află doi electrozi de platină și în care se pune soluția de electrolit; electrozii sînt legați la bornele corespunzătoare ale generatorului;

— un densitometru prevăzut cu un înregistrator de absorbanță și un integrator.

Soluția de electrolit trebuie astfel aleasă încît să permită separarea netă a componentelor probei de analizat fără să reacționeze cu acestea. Forța ionică (μ) trebuie corelată cu tensiunea aplicată și cu timpul de lucru. Practic, se folosesc soluții de electroliți cu forța ionică de 0,05 — 0,10; la o forță ionică de 0,10 se aplică o tensiune mai mică pe o durată de timp mai lungă. Reducerea duratei de migrare se obține prin scăderea forței ionice ($\mu = 0,05$ sau chiar mai mică) și prin mărirea tensiunii aplicate.

Tehnica de lucru. Benzile de hîrtie, foliile sau plăcile de gel se impregnează cu o soluție de electrolit și se fixează pe un cadru orizontal în camera de electroforeză, fiind în contact permanent cu soluția de electrolit aflată în compartimentele camerei.

Soluția de analizat se aplică pe mediul poros sub formă de bandă (2 μ /cm). Masa probei luată în lucru și lungimea benzii aplicate sînt prevăzute în monografia respectivă.

Generatorul de curent continuu se pune în funcțiune prin aplicarea la borne a unei tensiuni potrivite, în funcție de forța ionică a soluției de electrolit, pentru a evita o degajare de căldură nefavorabilă unei separări optime. După trecerea timpului de migrare se întrerupe curentul, se scoate mediul poros din camera de electroforeză, se usucă și se pun în evidență petele prin tratare cu reactivi potriviți. Fracțiunile separate se identifică prin comparare cu un etalon prelucrat în aceleași condiții.

Dozarea se efectuează fie direct, prin înregistrare cu ajutorul unui densitometru, fie după o prealabilă decupare și eluare a fracțiunilor separate, prin determinarea absorbanțelor soluțiilor obținute.

IX.D. DETERMINĂRI FARMACOGNOSTICE

IX.D.1. CONTROLUL MACROSCOPIC AL PRODUSELOR VEGETALE

Controlul macroscopic al produselor vegetale stabilește caracterele acestora observate cu ochiul liber sau cu lupa, precum și cele care pot fi determinate prin perceperea mirosului și a gustului.

Varietatea produselor vegetale, determinată de natura organelor vegetale din care sînt constituite, precum și de felul prezentării lor (întregi, fragmente sau pulberi), impune unele particularități în efectuarea controlului macroscopic, după cum urmează:

1. **Produse vegetale întregi.** Adeseori produsele vegetale întregi pot fi identificate numai prin controlul macroscopic.

Controlul macroscopic al *organelor subterane* trebuie să conducă la stabilirea naturii organului (rădăcină sau tulpină subterană) și la precizarea caracterelor acestuia. Caracterizarea organelor subterane se referă la forma produsului, la modul de prezentare și de condiționare (întreg, tăiat longitudinal sau transversal, curățat sau nu de suber), la prezența sau la absența striatiilor (longitudinale, transversale), la profunzimea acestora, la prezența unor cicatrice (de radicele, rădăcini sau muguri foliari), la fractură (netedă, granuloasă, lignificată, spongioasă, pulverulentă, fibroasă etc.), la dimensiuni, culoare, miros și gust. Determinarea dimensiunilor (lungime, grosime etc.) se efectuează în regiunea cea mai dezvoltată a organului subteran, cu ajutorul unei rigle gradate. Culoarea se observă pe produsul uscat, atît la exterior cit și în interior, pe fractura proaspătă.

Controlul macroscopic al *tulpinilor aeriene* (parte componentă a produselor vegetale cunoscute sub numele de *herba*) stabilește forma, suprafața (pubescență, striatii), fractura (netedă, fibroasă, granuloasă, pulverulentă etc.), dimensiunile (lungime, grosime), culoarea la exterior și în interior, mirosul și gustul.

Controlul macroscopic al *scoartelor* stabilește caracterele suprafețelor externe și interne (prezența sau absența suberului, a striatiilor, a lenticelilor, a lichenilor), fractura transversală (netedă, fibroasă, spongioasă etc.), dimensiunile (lungime, grosime), culoarea celor două suprafețe, mirosul și gustul.

Controlul macroscopic al *frunzelor și foliolelor* stabilește forma, prezența sau absența pubescenței ambelor fețe, grosimea nervurilor și proemi-

nența sau invaginația acestora pe suprafața superioară și inferioară a frunzei, culoarea ambelor fețe corelată cu pubescența, dimensiunile, mirosul și gustul. Forma și dimensiunile se determină pe produsul vegetal umectat și întins pe o placă de sticlă, în cazul frunzelor subțiri; frunzele groase sau coriacee nu se umectează, ele păstrându-și forma și după uscare. Produsul se umectează prin introducerea într-un flacon cu apă încălzită la aproximativ 50 °C, în care se ține timp de câteva minute, apoi se întinde pe o placă de sticlă.

Controlul macroscopic al *florilor* stabilește dacă produsul este constituit din flori complete sau incomplete, izolate sau reunite în inflorescențe, precum și stadiul lor de dezvoltare. Controlul macroscopic, efectuat pe produsul uscat sau umectat, implică analiza florală, cu ajutorul căreia se stabilește totodată poziția sistematică a plantei de la care s-a recoltat produsul vegetal. Particularitățile unui produs vegetal constituit din flori se stabilesc prin examinarea fiecărei piese florale separate. Pe produsul vegetal uscat se determină pubescența, tipul inflorescenței, culoarea și mirosul. Pe produsul umectat, întins pe o placă de sticlă, se determină dimensiunile (diametrul florii sau inflorescenței, lungimea și lățimea pieselor florale) și gustul.

Controlul macroscopic al *fructelor* stabilește tipul de fruct și stadiul în care a fost recoltat (matur sau imatur), forma fructului întreg sau a fragmentului, suprafața (striații, coaste, diverse formațiuni, pubescență), culoarea, mirosul și gustul, precum și dimensiunile (lungime, lățime, grosime, diametru), care se determină cu ajutorul unei rigle gradate sau cu hîrtie milimetrică.

Controlul macroscopic al *semințelor* (produse vegetale ca atare sau care însoțesc fructele) stabilește forma seminței, aspectul suprafeței tegumentului exterior (pubescență, prezența sau absența striațiilor, a hilului, a rafelelor, a eventualelor anexe), dimensiunile, mirosul și gustul. Dimensiunile (lungimea și diametrul) se stabilesc cu ajutorul hîrtiei milimetrice sau prin cernere, folosindu-se o sită ale cărei ochiuri au latura de dimensiuni adecvate.

Determinarea mirosului produselor vegetale întregi se efectuează după frecarea între degete a produsului vegetal ca atare, fragmentat sau pulverizat.

Determinarea gustului produselor vegetale întregi se efectuează pe un fragment al produsului vegetal umectat sau pe decoctul 10% al acestuia.

2. Produse vegetale mărunțite. Controlul macroscopic al acestor produse, constituite din fragmente variate ca formă, cu lungimea de 2 — 10 mm, se efectuează prin metode similare metodelor folosite la produsele întregi. Se stabilesc întotdeauna forma și dimensiunea fragmentelor.

3. Produse vegetale pulverizate. Controlul macroscopic al acestor produse stabilește gradul de mărunțire, culoarea, mirosul și gustul acestora. Determinarea mirosului și a gustului se efectuează conform prevederilor de la produsele vegetale întregi.

Gustul amar al produselor vegetale, întregi, mărunțite sau pulverizate, arată posibilitatea prezenței unor alcaloizi, a unor anumite glicozide sau

principii amare; gustul aromat poate fi atribuit unor uleiuri volatile sau balsamuri; gustul astringent presupune prezența taninurilor, iar cel dulce arată prezența glucidelor.

Controlul macroscopic poate fi însoțit, în vederea identificării produselor vegetale, de un *control chimic* prin care pot fi evidențiați unii constituenți chimici.

Pulberea vegetală presată între hîrtii de filtru lasă o pată persistentă, în cazul prezenței unui ulei gras sau o pată care se evaporă complet în timp de 24 h, în cazul unui ulei volatil.

O cantitate mică de pulbere vegetală, prelevată cu un ac spatulată și adusă într-o eprubetă cu 2 — 3 ml apă, formează, în prezența saponozidelor, o spumă persistentă, în urma unei ușoare agitări.

O picătură de hidroxid de sodiu 100 g/l (R), adusă cu ajutorul unei baghete de sticlă pe un fragment de produs vegetal, ca atare sau pulverizat, determină, în prezența compușilor 1,8-dihidroxiantrachinonici, apariția unei colorații roșii.

O picătură de clorură de fer (III) 30 g/l (R), adusă cu ajutorul unei baghete de sticlă pe un fragment de produs vegetal, ca atare sau pulverizat, determină, în prezența taninurilor, apariția unei colorații verdegă închise.

IX.D.2. CONTROLUL MICROSCOPIC AL PRODUSELOR VEGETALE

Controlul microscopic al produselor vegetale se efectuează diferit, în funcție de modul de prezentare al produsului vegetal.

1. Controlul microscopic al produselor vegetale întregi sau mărunțite

a. Secțiuni transversale. Produsul vegetal, adus la consistență corespunzătoare prin fierbere sau prin macerare cu apă sau cu un amestec de volume egale de alcool (R) și glicerol (R) (în cazul produselor vegetale care conțin mucilagii), este secționat cu ajutorul unei lame, al unui brici sau al unui microtom.

Preparatele astfel obținute se clarifică cu apă de Javel (R) sau cu cloral hidrat 800 g/l (R), după cum urmează:

Clarificare cu apă de Javel. Produsul vegetal secționat se aduce într-un cristalizor în care se află apă de Javel (R), se acoperă cu o sticlă de ceas și se lasă în soluție de la 15 min pînă la câteva ore, în funcție de natura produsului vegetal. Soluția se îndepărtează și secțiunile se spală în mai multe rînduri cu apă, pînă cînd nu se mai percepe miros de clor.

Clarificare cu cloral hidrat 800 g/l. Produsul vegetal secționat se aduce pe o lamă de microscop pe care s-au pus câteva picături de cloral hidrat 800 g/l (R); preparatul se încălzește ușor, trecînd lama repede, de 2 — 3 ori, prin flacăra unui bec de gaz.

Colorarea secțiunilor se efectuează diferit, în funcție de natura țesutului studiat:

— Pentru punerea în evidență a *celulozei* și a *ligninei* se folosește cel mai frecvent dubla colorare cu verde de iod-soluție (R) și carmin alaunat-soluție (R), procedindu-se în modul următor: secțiunile clarificate se țin în verde de iod-soluție (R) într-un cristalizor timp de aproximativ 1 min; se îndepărtează colorantul, iar preparatul se spală cu apă până când lichidul de spălare nu mai este colorat. Secțiunile se țin apoi în carmin alaunat-soluție (R), timp de 5 — 10 min, se îndepărtează colorantul și se spală cu apă până când lichidul de spălare nu mai este colorat. Secțiunile se examinează la microscop într-o picătură de apă sau de glicerol (R). În aceste condiții, pereții lignificați se colorează în albastru sau în albastru-verzui, iar cei celulozici în roșu.

— Pentru punerea în evidență a *suberului* și a *cutinei* se folosește roșu de Sudan G-glicerol (R), procedindu-se în modul următor: secțiunile clarificate se pun pe o lamă de microscop în colorantul roșu de Sudan G-glicerol (R) și preparatul se încălzește ușor, trecând lama repede, de 2—3 ori, prin flacăra unui bec de gaz și se lasă în repaus. După 30 min se înlătură colorantul prin spălări repetate și preparatul se examinează la microscop într-o picătură de apă sau de glicerol (R); în aceste condiții, suberul și straturile cutinizate se colorează în roșu-portocaliu.

Controlul microscopic al secțiunilor prin *organe subterane* stabilește structura acestora, tipul de fascicul libero-lemnos, materiile de rezervă, prezența sau absența incluziunilor cristalizate, a țesuturilor mecanice etc.

Controlul microscopic al secțiunilor prin *tulpina aeriană* (parte componentă a produselor vegetale cunoscute sub numele de *herba*) stabilește structura fasciculelor libero-lemnoase și a țesuturilor mecanice, prezența sau absența perilor tectori și glandulari etc.

Controlul microscopic al secțiunilor prin *scoarță* stabilește structura și dispoziția țesuturilor mecanice și a razelor medulare, prezența sau absența incluziunilor cristalizate, a țesuturilor secretoare etc.

Controlul microscopic al secțiunilor prin *frunză* stabilește caracterele epidermei, cu referire deosebită asupra perilor tectori și glandulari și a stomatelor, prezența sau absența țesuturilor secretoare, a țesuturilor mecanice și a incluziunilor cristalizate, structura fasciculului libero-lemnos etc.

Controlul microscopic al secțiunilor prin *floare* stabilește prezența sau absența perilor tectori și glandulari, a materiilor de rezervă, a incluziunilor cristalizate, structura grăunciorilor de polen etc.

Controlul microscopic al secțiunilor prin *fruct* stabilește structura pericarpului, natura materiei de rezervă, prezența sau absența țesuturilor secretoare, a incluziunilor cristalizate etc.

Controlul microscopic al secțiunilor prin *sămînță* stabilește caracterele tegumentului seminal, prezența sau absența țesuturilor mecanice, a țesuturilor secretoare pigmentate, natura materiei de rezervă etc.

b. Preparatul de suprafață al fragmentelor vegetale. Se efectuează în cadrul controlului microscopic al fragmentelor provenite de la organe vegetale subțiri (frunze, flori, tulpini ierboase) sau al unor țesuturi (epicarp, tegument seminal) îndepărtate de pe organe vegetale consistente.

Fragmentele vegetale sînt clarificate cu cloral hidrat 800 g/l (R) sau prin fierbere cu hidroxid de sodiu (R) 50 g/l. După clarificare, preparatul se spală de 3 — 4 ori cu apă, se aduce pe o lamă de microscop, se secționează în două și se întoarce una din jumătăți, astfel încît după includerea în apă sau în glicerol (R) și acoperirea cu o lamelă să se poată examina ambele suprafețe.

2. Controlul microscopic al produselor vegetale pulverizate

Pulberea vegetală omogenizată se aduce pe o lamă de microscop și se clarifică fie cu cloral hidrat 800 g/l (R) sau cu un amestec de volume egale de cloral hidrat 800 g/l (R) și glicerol (R) (în acest caz preparatul se încălzește ușor, în condițiile menționate anterior), fie cu glicerol (R) sau cu un amestec de volume egale de glicerol (R) și alcool (R). Pentru colorare se folosesc coloranți specifici elementelor structurale care urmează a fi identificate.

Controlul microscopic al produselor vegetale poate permite stabilirea poziției taxonomice a plantelor de la care provin. În acest scop se examinează perii glandulari, tipul stomatelor etc.

În frunzele de dicotiledonate pot exista următoarele tipuri de stomate:

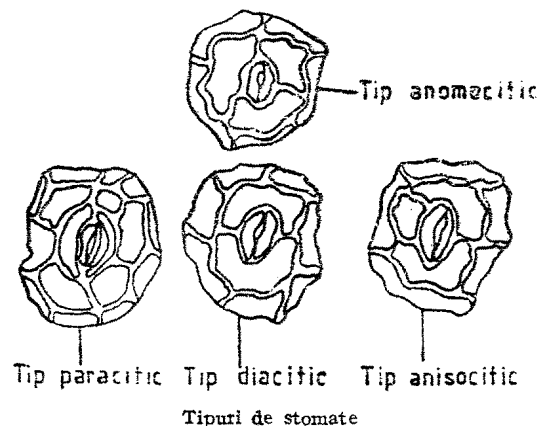
— *tip anomocitic*, la care stomata este înconjurată de un număr variabil de celule nediferențiate de celelalte celule ale epidermei;

— *tip paracitic*, la care stomata prezintă două sau mai multe celule anexe dispuse paralel cu axul longitudinal al ostiolei;

— *tip diacitic*, la care stomata este însoțită de două celule anexe paralele între ele și perpendiculare pe axul longitudinal al ostiolei;

— *tip anisocitic*, la care stomata este înconjurată de trei celule anexe, dintre care una este mai mică decît celelalte două.

În afară de aceste patru tipuri de stomate mai există *tipul actinocitic*, la care stomata este înconjurată de celule anexe dispuse radial (*Eucalypti folium*).



IX.D.3. CONTROLUL MICROCHIMIC AL PRODUSELOR VEGETALE

Controlul microscopic al produselor vegetale poate fi însoțit de un control microchimic, prin care se evidențiază la microscop, în urma unor reacții de culoare, anumiți constituenți chimici din celule, în vederea identificării produselor vegetale.

Amidon. La 20—30 mg produs vegetal pulverizat se adaugă o picătură de apă sau de glicerol (R) și o picătură de iod iodurat-soluție diluată (R); granulele de amidon apar la microscop colorate în albastru-violet.

Aleuronă. La 20—30 mg produs vegetal pulverizat se adaugă o picătură de glicerol (R) și o picătură de iod iodurat-soluție diluată (R); granulele de aleuronă apar la microscop colorate în galben.

Inulină. 0,1 g produs vegetal pulverizat se umectează cu 0,5 ml 1-naftol (R) 200 g/l în alcool (R). La adăugarea unei picături de acid sulfuric (R) inulina se dizolvă și soluția rezultată apare la microscop colorată în violet-închis.

Uleiuri volatile, uleiuri grase, latex, suberină, cutină. La 0,1 g produs vegetal pulverizat se adaugă 0,5 ml roșu de Sudan G-glicerol (R). Preparatul se încălzește ușor, trecând lama de microscop repede, de 2—3 ori, prin flacăra unui bec de gaz și apoi se lasă în repaus timp de 30 min. Colorantul se îndepărtează prin spălări repetate și preparatul se examinează la microscop într-o picătură de apă sau de glicerol (R); uleiurile volatile, uleiurile grase, latexul, suberina și cutina apar colorate în roșu-portocaliu.

Mucilagii. La 20—30 mg produs vegetal pulverizat se adaugă 0,15 ml albastru de metilen-soluție (R); mucilagiile apar la microscop colorate în albastru-violet.

Taninuri. La 20—30 mg produs vegetal pulverizat se adaugă 0,15 ml sulfat de amoniu-fer (III) 10 g/l (R); preparatul examinat la microscop, într-o picătură de glicerol (R), apare colorat în negru-albăstrui sau în negru-verzui.

1,8 Dihidroxi-antrachinone. La 20—30 mg produs vegetal pulverizat se adaugă 0,15 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R); preparatul examinat la microscop apare colorat în roșu.

Oxalat de calciu. La 20—30 mg produs vegetal pulverizat se adaugă 0,15 ml amestec format din 1 ml acid sulfuric (R) și 2 ml apă. Preparatul se încălzește ușor, trecând lama de microscop repede, de 2—3 ori, prin flacăra unui bec de gaz; după câteva minute apar la microscop numeroase cristale de sulfat de calciu.

Microsublimare. Pe o lamă de microscop se aduc aproximativ 0,1 g produs vegetal pulverizat. La un capăt al lamei, la distanța de 5 mm de marginea acesteia, se așază o baghetă de sticlă cu lungimea aproximativ egală cu lățimea lamei și cu diametrul de 5 mm, pe care se sprijină o a doua lamă de microscop, astfel încât capătul opus să atingă prima lamă. Acest sistem de lame se așază pe o sită de azbest. Pe lama supe-

rioară se pune un tampon de vată îmbibat cu apă, care favorizează sublimarea. Lama inferioară se încălzește la un bec de gaz cu flacăra mică pînă cînd pe lama superioară se observă o opalescență. Sursa de încălzire se îndepărtează, lamele se lasă să se răcească, se ridică cu precauție lama superioară și se analizează sublimatul, conform prevederilor din monografia respectivă.

IX.D.4. CONTROLUL ELEMENTELOR STRĂINE DIN PRODUSELE VEGETALE

În terapeutică nu se folosesc produse vegetale degradate, atacate de fungi sau de insecte, contaminate cu produse organice de dejecție sau stropite cu substanțe erbicide și pesticide.

Elementele străine din produsele vegetale pot fi constituite din: părți din aceeași plantă, părți din alte plante (netoxice), produse minerale etc., care nu trebuie să depășească limitele prevăzute în monografia respectivă.

În funcție de natura produsului vegetal, masa probei luate în lucru este:

- pentru semințe și fructe cu diametrul mai mic de 2 mm . . . 5 g
- pentru semințe și fructe cu diametrul între 2 și 4 mm . . . 20 g
- pentru produse mărunțite cu lungimea fragmentelor între 2 și 10 mm 50 g
- pentru semințe și fructe cu diametrul mai mare de 4 mm și alte produse întregi sau tăiate în fragmente cu lungimea mai mare de 10 mm 100 g

Diferitele elemente străine prevăzute în monografia respectivă se prelevează din proba luată în lucru cu ajutorul unei pensete, se cîntăresc separat și rezultatele se raportează la 100 g produs vegetal.

Observație. Cînd în monografia respectivă se specifică „Nu se admite înlocuirea cu . . .” se înțelege că partea de plantă din specia menționată în paragraful respectiv este admisă în produsul vegetal prevăzut în titlul monografiei, împreună cu părți din alte plante, eventual prezente, cel mult în limita prevăzută la „Părți din alte plante”.

IX.D.5. FACTORUL DE ÎMBIBARE AL PRODUSELOR VEGETALE

Prin factor de îmbibare se înțelege volumul total (în mililitri) pe care îl ocupă 1 g produs vegetal după îmbibare cu apă.

Determinarea factorului de îmbibare se efectuează într-un cilindru sau într-o eprubetă gradată de 25 ml, cu dop rotat, cu scara de gradăție înaltă de 10—12,5 cm și cu subdiviziuni de 0,1 ml.

Tehnica de lucru. 1 g produs vegetal, pulverizat sau nu, conform prevederilor din monografia respectivă și cîntărit la balanța analitică, se introduce în cilindru sau în eprubeta gradată descrisă anterior și se umectează cu 1 ml alcool (R) sau cu 1 ml acetonă (R). Se adaugă 25 ml apă

și se agită energic timp de 1 h, astfel: primele patru agitări la intervale de câte 5 min, apoi din 10 în 10 min, până la 1 h, agitând de fiecare dată câte 1 min. Se lasă în repaus timp de 5 h, apoi se citește volumul ocupat de produsul vegetal și mucilagiu care aderă de acesta.

Pentru stabilirea factorului de îmbibare se calculează valoarea medie a trei determinări și se raportează la 1 g produs vegetal.

IX.D.6. INDICE DE AMĂREALĂ

Indicele de amăreală este valoarea celei mai mari diluții (în mililitri) a unei soluții care conține 1 g produs vegetal, tinctură sau extract, la care un verificator cu sensibilitate stabilită pentru gustul amar percepe acest gust.

Determinarea indicelui de amăreală se efectuează, după calcularea factorului de corecție al verificatorului, cu ajutorul unei soluții-etalon de clorhidrat de chinină (s.r.).

a) Determinarea factorului de corecție al verificatorului

Soluția A (1 la 50 000). Se dizolvă 10,0 mg clorhidrat de chinină (s.r.) în 500 ml apă potabilă, într-un balon cotat.

Soluția B (1 la 100 000). Se diluează 100,0 ml soluție A cu apă potabilă la 200 ml, într-un balon cotat.

Dacă gustul amar al soluției B este perceput de verificator, din această soluție se efectuează o serie de diluții, conform prevederilor din următorul tabel:

Eprubeta nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Soluție-etalon (A sau B) sau soluție-probă (în mililitri)	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0
Apă potabilă (în mililitri)	6,0	5,5	5,0	4,5	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5	—
Factorul de corecție (K) la folosirea soluției B	1,25	1,11	1,00	0,91	0,83	0,77	0,71	0,67	0,63	0,59	0,56	0,53	0,50
Factorul de corecție (K) la folosirea soluției A	0,63	0,56	0,50	0,46	0,42	0,39	0,36	0,34	0,32	0,30	—	—	—

Dacă gustul amar al soluției B nu este perceput de verificator, diluțiile prevăzute în tabel se efectuează din soluția A. Dacă verificatorul nu percepe nici gustul evident amar al soluției A, acesta nu este apt pentru determinarea indicelui de amăreală.

Determinarea se începe cu eprubeta nr. 1 și se oprește la prima diluție la care verificatorul percepe gustul amar timp de 30 s. În timpul verificării, soluția trebuie trecută prin toată cavitatea bucală și menținută mai ales la baza limbii. După o verificare la care s-a perceput gustul amar, cavitatea bucală se clătește bine cu apă potabilă; următoarea testare se efectuează în acest caz numai după 15 min.

Soluțiile de verificat trebuie să aibă temperatura de 20 ± 2 °C.

Factorul de corecție al verificatorului (K) este raportul dintre diluția cea mai mare a soluției-etalon de clorhidrat de chinină (s.r.) la care verificatorul percepe gustul amar și indicele de amăreală normal al clorhidratului de chinină (s.r.).

$$K = \frac{A}{I_n}$$

în care:

K = factorul de corecție al verificatorului;

A = diluția cea mai mare a soluției-etalon (A sau B) de clorhidrat de chinină (s.r.) la care verificatorul percepe gustul amar, raportat la 1 g clorhidrat de chinină (în mililitri);

I_n = indicele de amăreală normal al clorhidratului de chinină (s.r.) (200 000).

Dacă un verificator percepe gustul amar al diluțiilor pentru care factorul de corecție (K) nu este prevăzut, acesta nu este apt pentru determinarea indicelui de amăreală.

Stabilirea factorului de corecție al verificatorului (K) se efectuează imediat înaintea determinării indicelui de amăreală al probei de analizat.

b. Determinarea indicelui de amăreală. În cazul produselor vegetale se prepară soluții extractive apoase conform prevederilor din monografia respectivă, din care se efectuează în continuare diluțiile prevăzute în tabel. În cazul tincturilor și extractelor, diluarea sau dizolvarea în apă potabilă se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Din soluțiile-probă astfel obținute se prepară diluțiile prevăzute în tabel.

Prima diluție la care verificatorul percepe gustul amar se determină conform prevederilor de la punctul a.

Indicele de amăreală al probei de analizat se calculează conform formulei:

$$I_a = \frac{C}{K}$$

în care:

I_a = indicele de amăreală;

C = diluția cea mai mare a soluției-probă la care verificatorul percepe gustul amar, raportat la 1 g probă de analizat (în mililitri);

K = factorul de corecție al verificatorului.

IX.D.7. DOZAREA SAPONINELOR CU ACȚIUNE HEMOLITICĂ DIN PRODUSELE VEGETALE

Dozarea saponinelor cu acțiune hemolitică din produsele vegetale se efectuează prin compararea acțiunii hemolitice a acestora cu acțiunea hemolitică a unei soluții-etalon de saponină (s.r.).

Soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4. La 100 ml hidrogenofosfat de sodiu (R) 0,05 mol/l se adaugă 20 ml dihidrogenofosfat de potasiu (R) 0,05 mol/l (pH 7,4). Se adaugă 8,311 g clorură de sodiu (R) și se completează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Dacă este necesară ajustarea pH-ului la 7,4 (folosind una din cele două soluții de fosfat), cantitatea de clorură de sodiu (R) folosită pentru izotonizarea soluției se calculează conform formulei de izotonizare prevăzută la monografia *Iniectabilia*.

Soluție-etalon de saponină (s.r.). 20,0 mg saponină (s.r.) se dizolvă în soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4, într-un balon cotat de 100 ml.

Suspensie de hematii 2% V/V. Într-un flacon cu dop rodat de 200 ml, marcat la 100 ml, se introduce o soluție preparată din 3,65 g citrat de sodiu (R) și 10 ml apă. Suprafața interioară a flaconului se umețează prin agitarea soluției, se adaugă sânge de vită proaspăt pînă la volumul marcat pe flacon și se agită imediat, cu precauție, pentru a obține o suspensie concentrată de sânge. Suspensia de sânge poate fi conservată aproximativ 8 zile, la temperatura de 2 – 4 °C.

10 ml din sângele astfel pregătit se agită cu 20 ml soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4 și amestecul se centrifughează la 2 500 rot/min timp de 20 min. Stratul superior se îndepărtează; stratul inferior de culoare roșie, constituit din hematii, se spală, prin agitare, cu soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4 în volum de cinci ori mai mare decît volumul stratului de hematii și se centrifughează. Spălarea hematiilor se repetă pînă cînd soluția izotonică de clorură de sodiu pH 7,4 rămîne incoloră. 2 ml din stratul de hematii spălate se diluează cu soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4 la 100 ml. Această suspensie de hematii trebuie conservată la temperatura de 4 °C și poate fi folosită atît timp cît lichidul supernatant rămîne limpede și incolor.

Tehnica de lucru. Peste masa produsului vegetal pulverizat, prevăzută în monografia respectivă, se adaugă 25 ml amestec preparat din volume egale de metanol (R) și apă și se încălzește la fierbere pe baia de apă, la reflux, timp de 35 min. După răcire, soluția extractivă se filtrează într-un balon cotat și se completează la 25 ml cu amestecul preparat din volume egale de metanol (R) și apă. 5 ml din această soluție extractivă se evaporă pe baia de apă la sicitate, iar reziduul se aduce cantitativ cu soluția izotonică de clorură de sodiu pH 7,4 la 25 ml, într-un balon cotat (soluția-probă).

Determinare preliminară. În patru eprubete se aduc următoarele volume din soluția-probă: 0,10 ml, 0,20 ml, 0,50 ml și 1,0 ml. Se diluează la 1,0 ml cu soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4 și se adaugă cîte

1,0 ml suspensie de hematii 2% V/V (tabelul I). Amestecurile se agită ușor, imediat după preparare, evitînd formarea spumei. După 30 min se agită din nou, apoi se lasă în repaus timp de 6 h. Se examinează eprubetele și se observă aceea sau acelea care prezintă o hemoliză totală, caracterizată prin colorația roșie, uniformă, a lichidului și prin lipsa oricărui sediment format din hematii.

Tabelul I

Eprubeta nr.	I	II	III	IV
Soluție-probă (în mililitri)	0,10	0,20	0,50	1,0
Soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4 (în mililitri)	0,90	0,80	0,50	—
Suspensie de hematii 2% V/V (în mililitri)	1,0	1,0	1,0	1,0

Dacă toate eprubetele prezintă hemoliză totală, determinarea preliminară se repetă cu soluție-probă diluată cu soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4, în proporție de 1 : 9 V/V.

Dacă nici una dintre eprubete nu prezintă hemoliză totală, determinarea preliminară se repetă cu o soluție-probă mai concentrată (de ex. o soluție-probă obținută prin evaporarea a 10 ml soluție extractivă).

Determinare definitivă. Pentru determinarea definitivă se folosesc: soluția-probă, dacă numai eprubeta IV prezintă hemoliză totală; soluția-probă diluată cu soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4, în proporție de 1 : 1 V/V, dacă eprubetele III și IV prezintă hemoliză totală; soluția-probă diluată cu soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4, în proporție de 1 : 4 V/V, dacă eprubetele II, III și IV prezintă hemoliză totală. Se procedează conform prevederilor din tabelul II, folosind tehnica de lucru de la „Determinare preliminară“, rezultatele stabilindu-se însă după 24 h.

În paralel, se efectuează, în aceleași condiții cu proba, o altă serie de determinări, conform tabelului II, înlocuind soluția-probă cu soluție-etalon de saponină (s.r.).

Concentrația în saponine cu acțiune hemolitică a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = \frac{V_e \cdot m_e \cdot 100}{V_p \cdot m_p}$$

în care:

c = concentrația în saponine cu acțiune hemolitică a probei de analizat (% m/m);

V_e = volumul minim de soluție-etalon de saponină (s.r.) care produce hemoliză totală (în mililitri);

Tabelul II

Eprubeta nr.	Soluție-probă sau soluție-etalon de saponină (în mililitri)	Soluție izotonică de clorură de sodiu pH 7,4 (în mililitri)	Suspensie de hematii 2 % V/V (în mililitri)
I	0,05	0,10	0,95
II	0,10	0,15	0,90
III	0,15	0,20	0,85
IV	0,20	0,25	0,80
V	0,25	0,30	0,75
VI	0,30	0,35	0,70
VII	0,35	0,40	0,65
VIII	0,40	0,45	0,60
IX	0,45	0,50	0,55
X	0,50	0,55	0,50
XI	0,55	0,60	0,45
XII	0,60	0,65	0,40
XIII	0,65	0,70	0,35
XIV	0,70	0,75	0,30
XV	0,75	0,80	0,25
XVI	0,80	0,85	0,20
XVII	0,85	0,90	0,15
XVIII	0,90	0,95	0,10
XIX	0,95	1,00	0,05
XX	1,00	—	—

V_p = volumul minim de soluție-probă folosit la determinarea definitivă care produce hemoliză totală (în mililitri);

m_p = masa produsului vegetal din 100 ml soluție-probă folosită la determinarea definitivă (în grame);

m_e = masa saponinei (s.r.) din 100 ml soluție-etalon de saponină.

Observație. În cazul în care nu se dispune de saponină (s.r.), în formula de calcul se înlocuiește V_e cu valoarea 0,5 și m_e cu valoarea 0,02.

IX.D.8. DOZAREA SUBSTANȚELOR SOLUBILE DIN PRODUSELE VEGETALE

Prin dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale se înțelege dozarea acelor substanțe care se pot extrage, în anumite condiții, cu solvenții prevăzuți în monografia respectivă.

Tehnica de lucru. 5 g produs vegetal, pulverizat conform prevederilor din monografia respectivă, se cântăresc la balanța analitică și se aduc într-un flacon cu dop rotat; se adaugă 100 g din solventul prevăzut, se agită energic de câteva ori, se lasă la macerat timp de 23 h, se agită din nou timp de 1 h și se filtrează, îndepărtând primele porțiuni de filtrat. 20,0 g filtrat se evaporă la siccitate pe baia de apă, într-o fiolă de cântărire în prealabil cântărită. Fiolă de cântărire cu reziduu se usucă în etuvă, la 105 °C, timp de 3 h, se răcește în exsicator și se cântărește.

Reziduu reprezintă substanțele solubile și se raportează la 100 g produs vegetal.

IX.D.9. DOZAREA TANINURILOR DIN PRODUSELE VEGETALE

Prin dozarea taninurilor din produsele vegetale se înțelege dozarea polifenolilor conținuți în proba de analizat, care sînt adsorbiți pe pulberea de piele.

Tehnica de lucru. La masa produsului vegetal pulverizat, prevăzută în monografia respectivă, se adaugă 150 ml apă într-un balon cu dop rotat de 250 ml, se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 30 min, agitînd din cînd în cînd și se răcește. Conținutul balonului se aduce cantitativ cu apă, într-un balon cotate și se completează cu același solvent la 250 ml. După decantare, soluția se filtrează, îndepărtînd primii 50 ml filtrat.

Polifenoli totali. 5,0 ml filtrat se diluează cu apă la 25 ml, într-un balon cotate. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 1,0 ml acid fosfowolframic-soluție (R) într-un balon cotate, se agită și se completează cu carbonat de sodiu (R) 150 g/l la 50 ml. După 2 min de la adăugarea ultimului reactiv se determină absorbanta soluției de polifenoli totali la 715 nm, folosind ca lichid de compensare apa.

Polifenoli neadsorbiți pe pulberea de piele. 10,0 ml filtrat se introduc într-un balon cu dop rotat de 25 ml, se adaugă 0,10 g pulbere de piele (R), se agită energic timp de 1 h și se filtrează. 5,0 ml filtrat se diluează cu apă la 25 ml, într-un balon cotat. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 1,0 ml acid fosfowolframic-soluție (R) într-un balon cotat, se agită și se completează cu carbonat de sodiu (R) 150 g/l la 50 ml. După 2 min de la adăugarea ultimului reactiv se determină absorbanta soluției de polifenoli neadsorbiți de pulberea de piele la 715 nm, folosind ca lichid de compensare apa.

Pirogalol. 50,0 mg pirogalol (s.r.) se dizolvă în 20 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. 5,0 ml soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. La 5,0 ml din această soluție se adaugă 1,0 ml acid fosfowolframic-soluție (R), se agită și se completează cu carbonat de sodiu (R) 150 g/l la 50 ml, într-un balon cotat. După 2 min de la adăugarea ultimului reactiv și la cel mult 30 min de la dizolvarea pirogalolului se determină absorbanta soluției de pirogalol (s.r.) la 715 nm, folosind ca lichid de compensare apa.

Atenție! Prepararea soluției de pirogalol (s.r.) se efectuează ferit de lumină.

Concentrația în taninuri a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$c = \frac{13,12 (A_1 - A_2)}{A_3 \cdot m}$$

în care:

c = concentrația în taninuri a probei de analizat (% m/m);

A₁ = absorbanta soluției de polifenoli totali;

A₂ = absorbanta soluției de polifenoli neadsorbiți pe pulberea de piele;

A₃ = absorbanta soluției de pirogalol (s.r.);

m = masa probei luate în lucru (în grame).

IX.D.10. DOZAREA ULEIURILOR VOLATILE DIN PRODUSELE VEGETALE

Dozarea uleiurilor volatile din produsele vegetale se efectuează prin distilare cu vapori de apă în aparatul din figură.

Tehnica de lucru. Masa produsului vegetal pulverizat și volumul de apă, prevăzute în tabel, se introduc în balonul (a), care se adaptează la un dispozitiv de distilare. Tubul gradat în diviziuni de 0,01 ml și partea inferioară a separatorului (c) se umple cu apă prin tubul (b) care se închide apoi cu dopul (b'), străbătut de un canal. Se lasă să circule apa în refrigerent și se încălzește balonul, astfel încât apa să fiarbă și să distileze cu o viteză moderată. După terminarea distilării, a cărei durată este prevăzută în ta-

bel, se oprește circuitul apei din refrigerent și se lasă să circule vaporii timp de câteva minute pentru a spăla refrigerentul de urmele de ulei aderent. Când refrigerentul s-a încălzit pe toată lungimea sa, se lasă să circule din nou apa și se oprește sursa de căldură. După 30 min se coboară încet stratul de ulei în tubul gradat, prin deschiderea robinetului (d). Se citește volumul de ulei (în mililitri) și se raportează la 100 g produs vegetal.

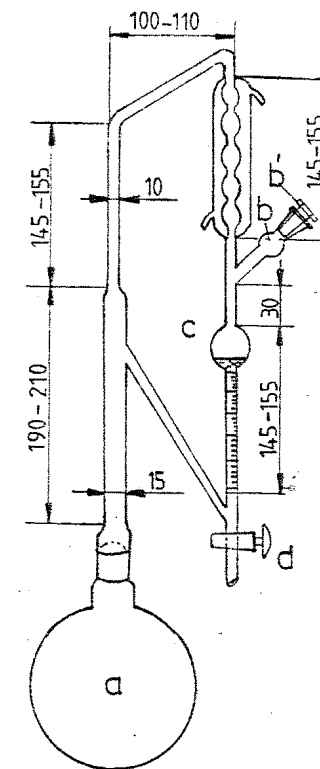
În cazul produselor vegetale la care în tabel se prevede adăugarea de xilen, înainte de a începe distilarea se adaugă în separatorul (c) al aparatului volumul de xilen (R) prevăzut. După terminarea distilării se citește volumul total de ulei și xilen (A), în condițiile prevăzute anterior.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor, obținută în aceleași condiții, introducând în balonul (a) al aparatului același volum de apă la care se adaugă 1 - 2 fragmente de piatră ponce (R), fără proba de analizat, iar în separatorul (c), același volum de xilen (R). După terminarea distilării se citește volumul de xilen rămas (B), în condițiile prevăzute anterior.

Volumul de ulei (în mililitri), rezultat din diferența dintre volumul total de ulei și xilen (A) și volumul de xilen rămas (B), se raportează la 100 g produs vegetal.

Masa produsului vegetal, volumele de apă și xilen luate în lucru și durata distilării

Denumirea produsului vegetal	Produs vegetal (în grame)	Apă (în mililitri)	Xilen (în mililitri)	Durata distilării (în ore)
<i>Absinthii herba</i> (II)	50	700	0,5	4
<i>Anisi vulgaris fructus</i> (IV)	10	200	0,5	3
<i>Aurantii pericarpium</i> (IV)	20	200	—	3
<i>Carvi fructus</i> (IV)	10	200	—	3
<i>Chamomillae flos</i> (II)	35	500	0,5	4
<i>Eucalypti folium</i> (II)	10	200	—	3
<i>Foeniculi fructus</i> (IV)	10	200	—	3
<i>Juniperi fructus</i> (IV)	25	250	—	3
<i>Menthae folium</i> (II)	30	450	—	3
<i>Millefolii flos</i> (II)	70	1 000	0,5	4
<i>Thymi herba</i> (II)	30	450	—	3
<i>Valerianae rhizoma cum radicibus</i> (IV)	50	700	0,5	4



Aparat pentru dozarea uleiurilor volatile din produsele vegetale.

IX.E. DETERMINĂRI FARMACOTEHNICE

IX.E.1. DEZAGREGARE

Prin testul de dezagregare se determină timpul necesar transformării comprimatelor în particule fine sau timpul necesar eliberării conținutului din învelișul capsulelor, atunci când acestea sînt introduse într-un mediu lichid în condiții de lucru specifice.

Testul de dezagregare se poate efectua prin următoarele metode:

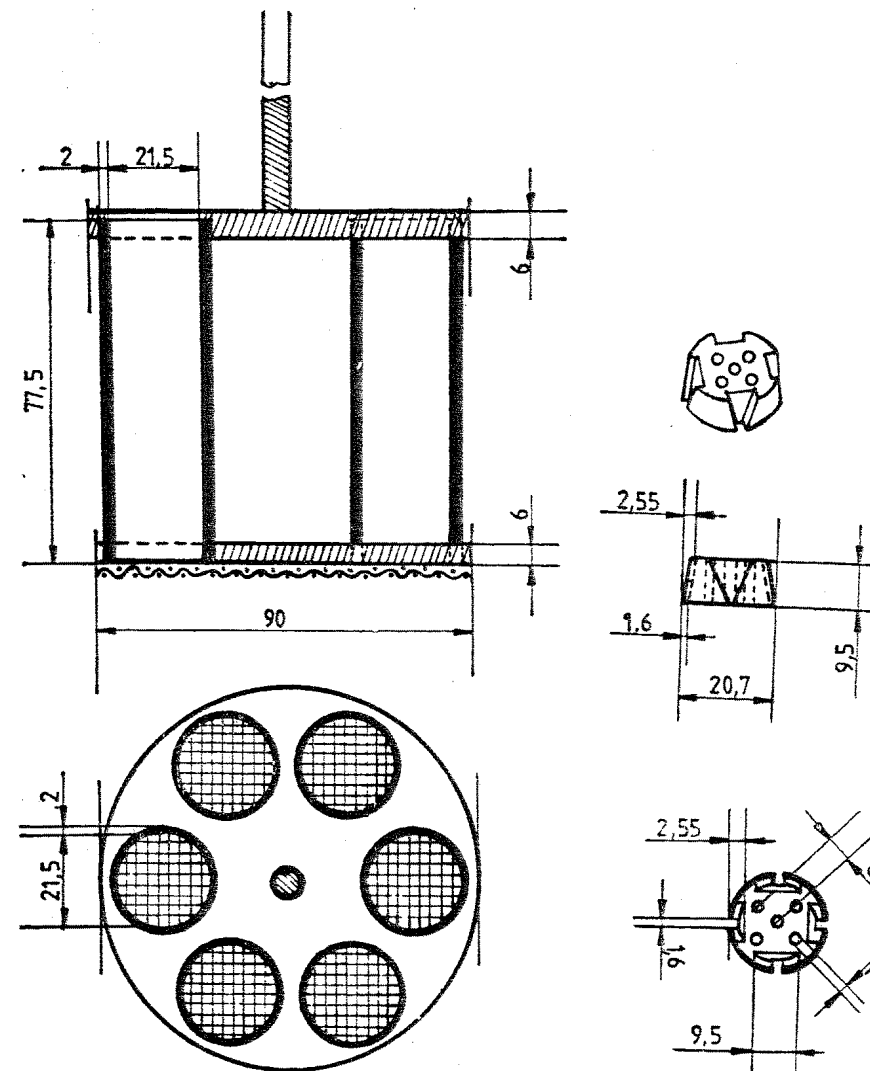
Metoda A. *Aparatul* reprezentat în figură este format dintr-un dispozitiv, un vas cilindric și o baie termostatăă.

Dispozitivul este constituit din șase tuburi cilindrice confecționate din sticlă. Lungimea unui tub este de $77,5 \pm 2,5$ mm, diametrul interior este de 21,5 mm și grosimea peretelui este de 2,0 mm. Fiecare tub este prevăzut cu un disc cilindric din material plastic transparent, cu densitatea relativă de 1,18 – 1,20; diametrul tubului este de $20,7 \pm 0,15$ mm și grosimea de $9,5 \pm 0,15$ mm. Discurile prezintă cinci orificii cu diametrul de 2,0 mm: un orificiu central și patru orificii dispuse la egală distanță unul de altul pe un cerc cu raza de 6 mm. Fața laterală a discurilor este prevăzută cu patru lăcașe egal distanțate, cu lățimea de 9,5 mm, cu adîncimea de 2,55 mm, la partea superioară și de 1,6 mm/1,6 mm, la partea inferioară. Tuburile sînt menținute vertical de două plăci din material plastic transparent, cu diametrul de 90 mm și cu grosimea de 6 mm, prevăzute cu șase orificii egal distanțate între ele și de centrul plăcii. Pe placa inferioară este fixată o sită metalică din sîrmă din oțel inoxidabil, cu diametrul de 0,635 mm și cu ochiurile cu latura interioară de 2,0 mm. Placa superioară este prevăzută în centrul său cu o tijă metalică, care permite cuplarea dispozitivului la partea mecanică a aparatului care asigură mișcări regulate verticale de du-te-vino. Numărul mișcărilor este de 28–32/min și amplitudinea acestora este de 50 – 60 mm. Dispozitivul efectuează mișcările în vasul cilindric a cărui capacitate este de 1 000 ml. În vasul cilindric se introduce mediul lichid, astfel încît atunci cînd dispozitivul se află în poziția cea mai înaltă sita metalică să fie la cel puțin 15 mm dedesubtul suprafeței mediului lichid, iar cînd dispozitivul se află în poziția cea mai joasă sita metalică să fie la cel puțin 25 mm de fundul vasului, extremitățile superioare ale tuburilor rămînînd deasupra mediului lichid.

Vasul cilindric cu o capacitate de 1 000 ml este confecționat din sticlă sau din alt material transparent adecvat.

Baia termostatăă, în care se introduce vasul cilindric, trebuie să asigure menținerea temperaturii mediului lichid la 37 ± 2 °C.

Tehnica de lucru. Se introduce în fiecare din cele șase tuburi ale dispozitivului cîte un comprimat sau cîte o capsulă și se aplică cîte un disc pe fiecare tub, dacă nu se prevede altfel. Se introduce dispozitivul cu cele șase tuburi în vasul cilindric care conține mediul lichid prevăzut și aparatu-



Aparat pentru dezagregarea comprimatelor și capsulelor.

mul se pune în funcțiune. După trecerea timpului prevăzut în monografia respectivă dispozitivul se scoate din lichid.

Testul de dezagregare este considerat corespunzător dacă nu mai există nici un reziduu pe sita metalică a dispozitivului sau dacă reziduuul rămas

este constituit dintr-o masă moale, fără nucleu palpabil sau din fragmente formate din învelișul comprimatelor acoperite sau al capsulelor.

Proba analizată este corespunzătoare dacă cele șase comprimate sau capsule se dezagregă în timpul prevăzut. Dacă rezultatul este necorespunzător datorită aderenței comprimatelor sau capsulelor pe discuri, testul se repetă pe încă șase comprimate sau capsule fără a folosi discurile; proba analizată este corespunzătoare dacă cele șase comprimate sau capsule se dezagregă în timpul prevăzut.

Metoda B. Într-un vas conic cu o capacitate de 100 ml, care conține 50 ml apă menținută la 37 ± 2 °C, se introduce un comprimat sau o capsulă și vasul se agită prin ușoară rotire de două ori pe minut. După trecerea timpului prevăzut în monografia respectivă, se admite să rămână în vas un nucleu care la o ușoară apăsare cu o baghetă aplatizată se dispersează. Determinarea se efectuează în mod identic pe încă cinci comprimate sau cinci capsule.

Observație. În cazul comprimatelor efervescente și a capsulelor amilacee se folosește numai metoda B.

În cazul comprimatelor efervescente vasul nu se agită în timpul determinării.

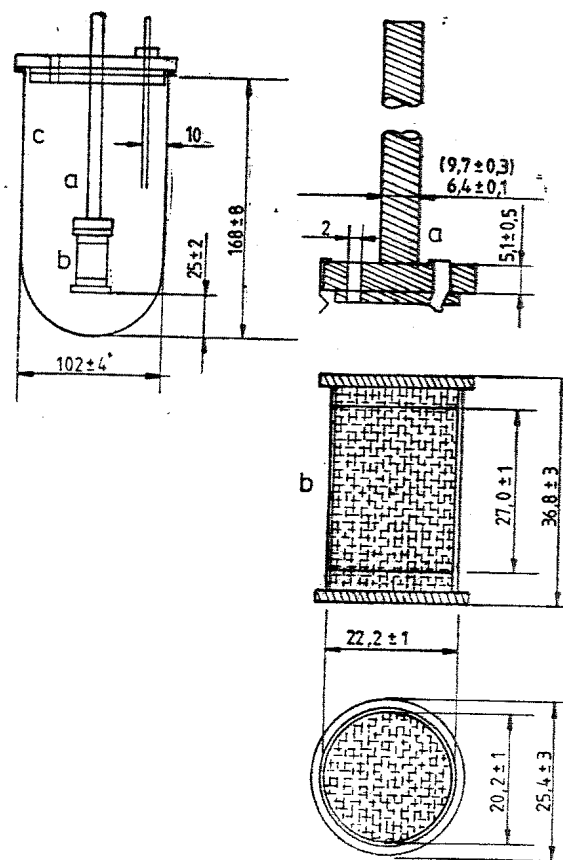
IX.E.2. DIZOLVARE

Prin testul de dizolvare prevăzut în farmacopee se stabilește cantitatea de substanță activă dizolvată dintr-o formă farmaceutică solidă cu administrare orală (comprimat, capsulă operculată), într-un anumit timp. În monografia individuală se prevede: tipul de aparat, mediul de dizolvare, numărul de rotații pe minut, metoda de dozare a substanței dizolvate, cantitatea minimă de substanță activă (în procente față de conținutul declarat), care trebuie să se dizolve în timpul sau în timpii-test.

Aparatul nr. 1. Este format dintr-un agitator, un vas cilindric cu fundul emisferic și o baie termostată.

Agitatorul este constituit dintr-o tijă metalică verticală prevăzută la partea inferioară cu un coșuleț de formă cilindrică, cu dimensiunile prevăzute în figură, confecționat din două părți din oțel inoxidabil: partea superioară formată dintr-o placă prevăzută cu un orificiu de 2 mm, sudată de tija agitatorului și partea inferioară, de formă cilindrică, constituită dintr-o sită metalică din sîrmă din oțel inoxidabil, cu dimensiunea ochiurilor de 420 μm, dacă nu se prevede altfel. Tija se plasează în centrul vasului, astfel încît distanța dintre coșuleț și fundul vasului să fie de 25 ± 2 mm. Partea superioară a tijei se cuplează la partea mecanică a aparatului care este prevăzută cu un regulator de viteză. Mișcarea de rotație a agitatorului trebuie să fie uniformă și fără oscilații vizibile.

Vasul cilindric, cu fundul emisferic și capacitatea nominală de 1 000 ml, este confecționat din sticlă sau din alt material transparent adecvat

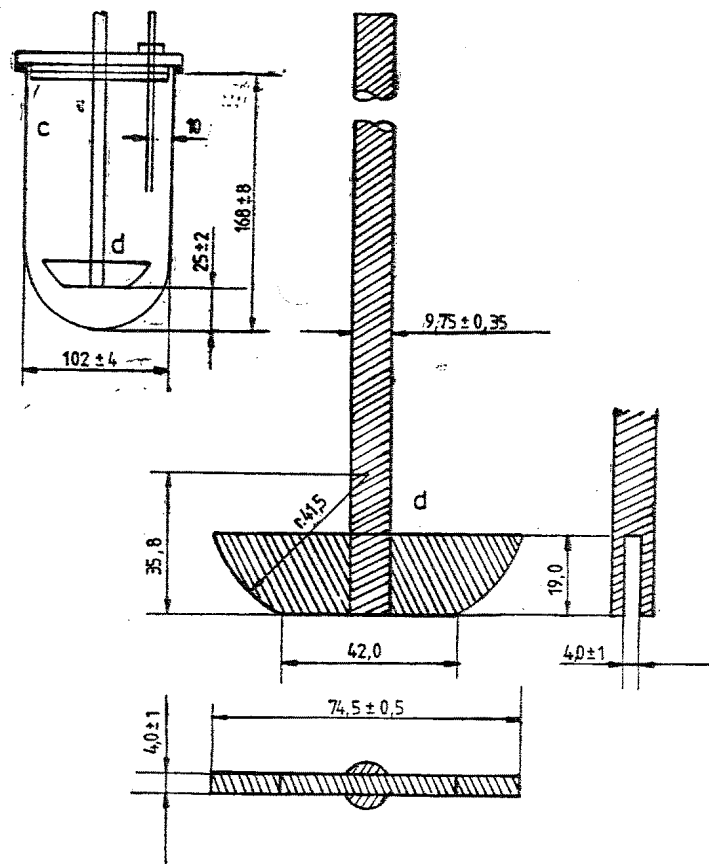


Agitator cu coșuleț rotativ — Aparat nr. 1

și este prevăzut cu un capac care prezintă un orificiu central, permițînd trecerea tijei agitatorului, precum și cu alte orificii colaterale care permit introducerea unui termometru și a dispozitivelor de prelevare a probei.

Baia termostată, în care se introduce vasul cilindric, trebuie să asigure menținerea temperaturii mediului de dizolvare în timpul determinării la $37 \pm 0,5$ °C.

Aparatul nr. 2. Este identic cu aparatul nr.1, cu excepția agitatorului folosit, care este constituit dintr-o tijă verticală prevăzută la partea inferioară cu o paletă cu forma și dimensiunile prevăzute în figură. Tija se plasează în centrul vasului, astfel încît partea inferioară a paletei să fie situată la o distanță de 25 ± 2 mm de fundul vasului. Partea superioară a tijei se cuplează la partea mecanică a aparatului prevăzută cu un



Agitator cu paletă — Aparat nr. 2

regulator de viteză. Mișcarea de rotație a agitatorului trebuie să fie uniformă și fără oscilații vizibile.

Tehnica de lucru. Se introduce în vasul cilindric al aparatului volumul prevăzut din mediul de dizolvare în prealabil încălzit la $37 \pm 0,5$ °C.

În cazul aparatului nr. 1, proba de analizat (1 comprimat sau 1 capsulă operculată, dacă nu se prevede altfel) se introduce în coșulețul uscat, iar în cazul aparatului nr. 2, proba de analizat se așază pe fundul vasului cilindric, ca atare, sau prin intermediul unui dispozitiv, dacă proba prezintă tendința de flotare. Se îndepărtează bulele de aer de la suprafața probei de analizat; se pune în funcțiune aparatul și se reglează viteza de rotație, conform prevederilor din monografia respectivă.

Se prelevează probe la timpul sau la intervalele de timp prevăzute, de la jumătatea distanței dintre suprafața mediului de dizolvare și baza coșulețului sau a paletii și la cel puțin 10 mm de peretele vasului. Probele prelevate se filtrează, la 37 °C, printr-un filtru, astfel ales încât mărimea porilor să fie de aproximativ 1 μm, să nu rețină substanța activă conținută în soluție și să nu conțină substanțe extractibile în mediul de dizolvare, care ar putea interfera dozarea.

Se determină concentrația substanței active dizolvate conform prevederilor din monografia respectivă.

În cazul prelevărilor multiple se aduce în vasul cilindric un volum din mediul de dizolvare folosit, egal cu volumul prelevat.

IX.F. DETERMINĂRI BIOLOGICE ȘI BIOCHIMICE

IX.F.1. STERILIZARE

Prin sterilizare se înțelege distrugerea sau îndepărtarea microorganismelor vii în formă vegetativă sau sporulată.

Metoda de sterilizare se alege în funcție de proprietățile fizico-chimice ale produselor, pentru evitarea eventualelor modificări în calitatea acestora. Eficacitatea metodei de sterilizare depinde de natura produselor, de gradul și natura unei eventuale contaminări microbiene și de condițiile în care a fost preparat produsul de sterilizat respectiv.

Sterilizarea cu vapori de apă sub presiune și sterilizarea prin căldură uscată sînt metodele cele mai sigure și trebuie folosite ori de cîte ori natura produsului o permite.

Prepararea pe cale aseptică se folosește în cazul produselor care nu pot fi sterilizate în recipientul final. Echipamentul de lucru al personalului, substanțele, solvenții, ustensilele, recipientele trebuie sterilizate în prealabil; toate operațiunile se efectuează în condiții aseptice.

Verificarea parametrilor critici ai sterilizării (temperatură, presiune, timp, umiditate, concentrația gazului sterilizant) se efectuează cu ajutorul unor instrumente sau a unor aparate adecvate; verificarea eficacității sterilizării se efectuează cu ajutorul unor indicatori biologici.

Prin valoarea D a indicatorilor biologici se înțelege valoarea unui parametru de sterilizare (durată sau doză absorbită) necesară pentru a obține o reducere de 90% a numărului inițial de microorganisme viabile.

Produsele sterile trebuie să corespundă prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

1. Sterilizare cu vapori de apă sub presiune. Metoda se folosește ori de cîte ori este posibil pentru preparatele apoase, pentru pansamentele chirurgicale și produsele analoage ale acestora. Se efectuează în autoclave

încălzite electric sau cu gaz, în care aerul a fost înlocuit cu vapori de apă sub presiune.

Sterilizarea se efectuează, de obicei, la 121 °C cel puțin 15 min sau la 115 °C cel puțin 30 min. Se pot folosi și alte condiții de temperatură și de timp, a căror eficacitate este dovedită; acestea trebuie prevăzute în monografiile respective.

Materialele poroase, cum sînt pansamentele chirurgicale și produsele analoage, se sterilizează în recipiente care asigură penetrația vaporilor de apă. Pansamentele chirurgicale se sterilizează, de obicei, la 134 – 138 °C timp de 5 min.

Anumite articole din sticlă, porțelan sau metal se sterilizează la 121 – 124 °C timp de 20 min.

Durata minimă a sterilizării se măsoară din momentul în care se realizează condițiile prevăzute pentru sterilizare.

Temperatura și presiunea din interiorul autoclavului, în timpul sterilizării, trebuie măsurate cu o precizie de ± 2 °C și respectiv ± 10 kPa.

Ca indicator biologic se pot folosi sporii de *Bacillus stearothermophilus* (de ex. ATCC 7953); numărul de spori viabili este de 10^6 pe unitatea de indicator și valoarea D la 121 °C este de 90 – 120 s.

2. Sterilizare prin căldură uscată. Metoda se folosește pentru produsele rezistente la căldură și pentru produsele neapoase, care nu pot fi sterilizate cu vapori de apă sub presiune: produse uleioase, pulberi, materiale de laborator din sticlă sau porțelan, instrumentar metalic fără suduri cu cositor. Se efectuează în etuve încălzite electric, prin care aerul încălzit circulă astfel încît să asigure o repartitie uniformă a căldurii în tot spațiul de sterilizare.

Produsele de sterilizat sînt introduse în recipiente care apoi sînt închise pentru a împiedica o contaminare ulterioară.

Temperatura și timpul de sterilizare se aleg în funcție de natura produsului de sterilizat.

Sterilizarea prin căldură uscată se efectuează, de obicei, la 160 °C cel puțin 3 h, la 170 °C cel puțin 1 h sau la 180 °C cel puțin 30 min. Se pot folosi și alte condiții de temperatură și de timp a căror eficacitate este dovedită; acestea trebuie prevăzute în monografiile respective.

Ca indicator biologic se pot folosi sporii de *Bacillus subtilis* (de ex. var. *niger* ATCC 9372); numărul de spori viabili este de 10^6 pe unitatea de indicator și valoarea D la 160 °C este de 5 – 10 min.

3. Sterilizare prin filtrare. Metoda se folosește în cazul soluțiilor termolabile. În vederea îndepărtării microorganismelor, filtrarea se efectuează prin filtre bacteriologice sterile sau prin membrane filtrante sterile, respectînd precauțiile impuse de acest mod de lucru. Toate operațiunile se efectuează în condiții aseptice, cu ustensile, recipiente și solvenți în prealabil sterilizați.

Soluțiile sînt trecute prin filtre sterile confecționate din derivați de celuloză, materiale plastice sau din produse sinterizate sau din combinații corespunzătoare ale acestora, sau prin membrane filtrante sterile con-

fecționate din polimeri sintetici sau esteri celulozici. Diametrul porilor membranelor filtrante trebuie să fie de cel mult 0,22 μm .

Filtrele sau membranele filtrante folosite nu trebuie să cedeze din componentele lor și nu trebuie să interacționeze fizic sau chimic cu produsul de sterilizat.

Trebuie verificată integritatea filtrelor înainte și după filtrare.

Produsul filtrat se introduce, în condiții aseptice, în recipientele în prealabil sterilizate, care apoi se închid etanș.

4. Sterilizare cu gaz. Metoda se folosește pentru produsele care nu rezistă la temperaturile ridicate necesare sterilizării cu vapori de apă sub presiune sau sterilizării prin căldură uscată și care sînt compatibile cu gazul sterilizant. Gazul sterilizant folosit de obicei este oxidul de etilen. Deoarece oxidul de etilen este inflamabil în amestec cu aerul, acesta se folosește diluat cu un gaz inert (de ex. dioxid de carbon).

Sterilizarea cu oxid de etilen necesită instalații speciale și un personal cu experiență în domeniul respectiv care asigură eficacitatea și securitatea operațiunilor. Eficacitatea sterilizării cu oxid de etilen este în funcție de concentrația acestuia, de timpul de expunere și de umiditatea și temperatura din instalațiile folosite.

Sterilizarea trebuie urmată de o desorbție în condiții care permit ca gazul rezidual sau produșii de transformare ai acestuia în produsul sterilizat să fie în concentrație inferioară concentrației susceptibile de a provoca efecte toxice în cursul folosirii produsului.

Ca indicatori biologici se pot folosi sporii de *Bacillus subtilis* (de ex. var. *niger* ATCC 9372) sau sporii de *Bacillus stearothermophilus* (de ex. ATCC 7953), cu caracteristicile prevăzute la „Sterilizare prin căldură uscată” și respectiv la „Sterilizare cu vapori de apă sub presiune”.

Observații. În unele cazuri sterilizarea prin filtrare și prepararea pe cale aseptică se pot asocia cu folosirea unor conservanți antimicrobieni.

Nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni în cazul preparatelor folosite într-un volum mai mare de 10 ml, indiferent de calea de administrare, precum și în cazul preparatelor care se administrează intracisternal, intracardiac, peridural, intraocular, intrarahidian, indiferent de volumul acestora.

Se pot folosi și alte metode de sterilizare omologate.

IX.F.2. CONTROLUL STERILITĂȚII

Prin sterilitate se înțelege absența microorganismelor, în formă vegetativă sau sporulată, capabile să se dezvolte în condiții adecvate.

Pentru a evita contaminarea accidentală a produselor în timpul efectuării controlului sterilității, acesta se efectuează în condiții aseptice.

Medii de cultură. Pentru controlul sterilității se folosesc medii de cultură corespunzătoare pentru dezvoltarea bacteriilor aerobe și anaerobe, precum și a fungilor. Mediile de cultură trebuie să fie sterile, transparente și cu o valoare nutritivă verificată. Mediile de cultură se repartizează în

eprubete de sticlă, cu dopuri de vată nehidrofilă învelite în tifon și se păstrează la temperatura camerei, ferit de lumină.

Mediul nr. 1

Hidrolizat pancreatic de cazeină (R)	15	g
Extract de drojdie (R)	5	g
Glucoză monohidrat (R)	5,5	g
Agar (R)	0,75	g
L-cistină (R)	0,5	g
Clorură de sodiu (R)	2,5	g
Tioglicolat de sodiu (R)	0,5	g
sau		
Acid tioglicolic (R)	0,3	ml
Resazurină sodică (R) 1 g/l	1	ml
Apă	până la	1000 ml
pH-ul mediului după sterilizare trebuie să fie	7,1 ± 0,2.	

L-cistina (R), agarul (R), clorura de sodiu (R), glucoza monohidrat (R), extractul de drojdie (R) și hidrolizatul pancreatic de cazeină (R) se dizolvă în apă prin încălzire pe baia de apă. În soluția caldă se dizolvă tioglicolatul de sodiu (R) sau acidul tioglicolic (R) și după răcire, dacă este necesar, se ajustează pH-ul cu hidroxid de sodiu 1 mol/l, astfel încât pH-ul mediului după sterilizare să fie 7,1 ± 0,2. Soluția se încălzește la aproximativ 50 °C și se filtrează imediat prin hârtie de filtru umectată cu apă. Se adaugă 1 ml resazurină sodică (R) 1 g/l proaspăt preparată, se repartizează în eprubete și se sterilizează la 121 °C timp de 20 min. Eprubetele se răcesc rapid cu ajutorul unui curent de apă și se păstrează la temperatura camerei, ferit de lumină.

Dacă mai mult de treimea superioară a mediului de cultură suferă o schimbare a culorii în roz (arată absorbția oxigenului), mediul trebuie regenerat o dată prin încălzire pe baia de apă timp de 10 min până la dispariția colorației roz și răcire rapidă cu ajutorul unui curent de apă. Mediul de cultură nu poate fi folosit dacă mai mult de o zecime din partea superioară prezintă o colorație roz.

Mediul nr. 2

Peptona (R)	10	g
sau		
Hidrolizat triptic de cazeină (R)	15	g
Glucoză monohidrat (R)	20	g
Maltoză (R)	20	g
Apă	până la	1000 ml
pH-ul mediului după sterilizare trebuie să fie	5,5 ± 0,2.	

Substanțele se dizolvă în apă, se ajustează pH-ul, dacă este necesar, cu acid clorhidric 1 mol/l, astfel încât pH-ul mediului după sterilizare să fie 5,5 ± 0,2. Se filtrează până se obține un lichid limpede, se repartizează în eprubete și se sterilizează la 115 °C timp de 30 min.

Mediul nr. 3

Hidrolizat pancreatic de cazeină (R)	15	g
Clorură de sodiu (R)	5	g
Dihidrogenofosfat de potasiu (R)	2,5	g
Glucoză monohidrat (R)	10	g
Macerat de carne	până la	1000 ml
sau		
Extract de carne (R)	10	g
Apă	până la	1000 ml
pH-ul mediului după sterilizare trebuie să fie	7,3 ± 0,2.	

Hidrolizatul pancreatic de cazeină (R), clorura de sodiu (R), dihidrogenofosfatul de potasiu (R) și glucoza monohidrat (R) se dizolvă în maceratul de carne, prin încălzire la aproximativ 50 °C. În cazul folosirii extractului de carne (R), substanțele, inclusiv extractul de carne, se dizolvă în apă, prin încălzire la aproximativ 50 °C. Se ajustează pH-ul, dacă este necesar, cu hidroxid de sodiu 1 mol/l, astfel încât pH-ul mediului după sterilizare să fie 7,3 ± 0,2. Se filtrează, se repartizează în eprubete și se sterilizează la 121 °C timp de 20 min.

În caz de litigiu se folosesc mediile nr. 1 și nr. 2.

Dacă se păstrează în flacoane obișnuite, mediile de cultură pot fi folosite cel mult o lună; dacă se păstrează în flacoane închise etanș, mediile de cultură pot fi folosite cel mult 1 an, cu condiția verificării proprietăților lor nutritive la fiecare 3 luni.

Mediile de cultură trebuie să corespundă următoarelor determinări efectuate înainte sau în paralel cu controlul sterilității probei de analizat:

1. *Sterilitatea mediilor de cultură* se verifică prin menținerea unui procent de 10% din mediile de cultură destinate controlului bacteriilor la temperatura de 30 — 35 °C și 10% din mediile de cultură destinate controlului fungilor, la temperatura de 20 — 25 °C, pe o perioadă de timp de cel puțin 7 zile. Nu trebuie să se producă nici o dezvoltare de microorganisme.

2. *Proprietăți nutritive ale mediilor de cultură.* Se folosesc câte două eprubete din fiecare mediu de cultură pentru fiecare microorganism, care se însămânțează fiecare cu aproximativ 100 microorganisme viabile. Mediile nr. 1 și nr. 3 se însămânțează cu *Clostridium sporogenes* ATCC 19404, suspensie de spori și *Bacillus subtilis* ATCC 6633, suspensie de spori. Mediile nr. 2 și nr. 3 se însămânțează cu *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, cultură de 24 h și *Candida albicans* ATCC 2091, cultură de 24 h.

Mediile de cultură se incubează la temperatura prevăzută la „Sterilitatea mediilor de cultură”, pe o perioadă de timp de cel mult 7 zile. Trebuie să se producă o dezvoltare timpurie și abundentă a microorganismelor.

3. *Eficacitatea mediilor de cultură în prezența și în absența probei de analizat.*

a) În cel puțin patru eprubete cu mediu de cultură folosit pentru controlul sterilității bacteriene se introduce o cantitate din proba de analizat (masă sau volum) egală cu aceea prevăzută la paragraful „Controlul sterilității”. Jumătate din numărul eprubetelor se însămânțează cu 0,1 ml din cultura de *Staphylococcus aureus*, iar cealaltă jumătate se însămânțează cu

0,1 ml din suspensia de spori de *Clostridium sporogenes*, diluate în mod corespunzător pentru a conține aproximativ 1 000 microorganisme pe mililitru.

În paralel, se efectuează determinarea cu proba-martor (set similar de eprubete fără proba de analizat).

Eprubetele se incubează la 30 – 35 °C timp de cel mult 7 zile.

Pentru antibiotice se folosesc microorganisme sensibile la antibioticul de analizat.

b) În cel puțin două eprubete cu mediu de cultură folosit pentru controlul sterilității fungice se introduce o cantitate din proba de analizat (masă sau volum) egală cu aceea prevăzută la paragraful „Controlul sterilității”. Eprubetele se însămânțează cu 0,1 ml din cultura de *Candida albicans* diluată în mod corespunzător pentru a conține aproximativ 1 000 microorganisme pe mililitru.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor (set similar de eprubete fără proba de analizat).

Eprubetele se incubează la 20 – 25 °C timp de cel mult 7 zile.

Dacă în timpul incubării, dezvoltarea bacteriană sau fungică este similară, timpurie și abundentă, atât în prezența, cât și în absența probei de analizat, aceasta nu are activitate antibacteriană sau antifungică în condițiile efectuării controlului sterilității.

Dacă dezvoltarea microorganismelor în prezența probei de analizat este mai slabă, apare mai târziu sau este absentă, proba de analizat are o activitate antibacteriană sau antifungică care trebuie înlăturată prin filtrare, diluare sau neutralizare. Eficacitatea înlăturării activității antibacteriene sau antifungice a probei de analizat se verifică prin repetarea controlului.

Controlul sterilității. Se poate efectua folosind fie metoda filtrării prin membrană, fie metoda însămânțării directe în mediul de cultură. Metoda filtrării prin membrană permite separarea posibilelor microorganisme contaminante de inhibitorii creșterii lor și se folosește în special pentru lichidele și pulberile care prezintă activitate antimicrobiană. Metoda este adecvată și preferabilă în cazul produselor uleioase, unguentelor și cremelor care pot fi aduse în soluție cu diluanți sterili lipsiți de activitate antimicrobiană cât și în cazul lichidelor și pulberilor lipsite de activitate antimicrobiană.

Prelevarea probelor se efectuează în condiții aseptice. În cazul fiolelor și flacoanelor, suprafețele exterioare se curăță cu un agent dezinfectant adecvat și se pătrunde la conținut în condiții aseptice. În cazul produselor condiționate sub vid, după dezinfectarea dopului de cauciuc, se introduce în flacon aer steril cu ajutorul unui dispozitiv adaptat la o seringă sterilă care conține material de filtrare sterilizat.

I. Filtrare prin membrană. Se folosesc aparate de filtrare cu membrane filtrante adecvate.

Membrana filtrantă are o porozitate de cel mult $0,45 \pm 0,02 \mu\text{m}$, un diametru de aproximativ 47 mm și permite o viteză de curgere de 55 – 75 ml apă/min la presiunea de 700 mmHg.

Aparatul de filtrare poate fi asamblat și sterilizat cu membrana înăuntru, înainte de a fi folosit, sau membranele pot fi sterilizate separat prin mijloace corespunzătoare care asigură sterilitatea menținând în același timp și caracteristicile elementelor filtrante. Când membranele sînt sterilizate separat, aparatul este asamblat în condiții aseptice.

Membranele filtrante confecționate din nitrat de celuloză se folosesc în cazul soluțiilor apoase, uleioase și slab alcoolice, iar membranele filtrante confecționate din acetat de celuloză se folosesc în cazul soluțiilor puternic alcoolice.

Se folosesc:

a) aparate de filtrare care permit detașarea în condiții aseptice a membranei după filtrarea produsului controlat; aceasta este transferată în mediile de cultură respective care apoi se incubează.

b) aparate de filtrare care permit introducerea mediilor de cultură respective și incubarea după prealabila filtrare.

Apă pentru preparate injectabile și soluții apoase. Fiecare membrană care urmează să fie folosită se pregătește astfel: se transferă în condiții aseptice un volum mic, suficient pentru a umezi membrana, dintr-un diluant steril (de ex. peptonă 1 g/l R) și se filtrează. Se transferă în condiții aseptice volumele necesare pentru controlul sterilității, folosind în fiecare caz un volum din proba de analizat cel puțin egal cu volumul prevăzut în tabelele I și II și, dacă este necesar, se diluează pînă la 100 ml cu diluantul steril ales și se filtrează imediat.

Dacă proba de analizat are activitate antimicrobiană se spală membrana de cel puțin trei ori cu cîte 100 ml diluant steril. Dacă este necesar, se adaugă la diluantul steril sau la mediu o substanță sterilă neutralizantă.

Dacă pentru aceeași probă de analizat se folosesc două membrane, se transferă fiecare membrană întreagă în cîte un mediu de cultură diferit; dacă se folosește o singură membrană, aceasta se taie în condiții aseptice în două părți egale, care se transferă fiecare într-un mediu de cultură diferit. Se incubează mediile de cultură timp de cel puțin 7 zile (dacă nu se prevede altfel), la 30 – 35 °C pentru bacterii și la 20 – 25 °C pentru fungi.

Pulberi solubile. Se folosește pentru fiecare mediu de cultură masa din proba de analizat cel puțin egală cu aceea prevăzută în tabelele I și II, dizolvată într-un diluant steril (de ex. peptonă 1 g/l R) și se procedează în continuare conform prevederilor de la paragraful „Apă pentru preparate injectabile și soluții apoase”.

Uleiuri și soluții uleioase. Se folosește pentru fiecare mediu de cultură un volum din proba de analizat cel puțin egal cu volumul prevăzut în tabelele I și II. Uleiurile și soluțiile uleioase cu o viscozitate redusă pot fi filtrate, fără diluare, printr-o membrană uscată. Uleiurile și soluțiile uleioase viscoase pot fi diluate cu un diluant steril (de ex. miristat de izopropil R), la care s-a stabilit lipsa activității antimicrobiene în condițiile de lucru respective. Se lasă uleiul să treacă prin membrană, aplicînd în mod lent vidul sau presiunea. Se spală membrana de cel puțin trei ori cu cîte 100 ml diluant steril (de ex. peptonă 1 g/l R care conține fie 0,1% m/V (p-tert-octilfenoxi) polietoxietanol R, fie 1% m/V polisorbit 80 R)

și se procedează în continuare conform prevederilor de la paragraful „Apă pentru preparate injectabile și soluții apoase”.

Unguente și creme. Se folosește pentru fiecare mediu de cultură masa din proba de analizat cel puțin egală cu masa prevăzută în tabelul II. Unguentele cu excipienți grași și emulsiile de tipul apă în ulei pot fi diluate la concentrația de 1% m/V prin încălzire la cel mult 40 °C, dacă este necesar, cu un diluant steril (de ex. miristat de izopropil R), la care s-a stabilit lipsa activității antimicrobiene în condițiile de lucru respective. Se filtrează cât mai rapid posibil și se procedează în continuare conform prevederilor de la paragraful „Uleiuri și soluții uleioase”.

II. Însămînțare directă în mediul de cultură. Se însămînțează direct în mediul de cultură respectiv cantitatea din proba de analizat (masă sau volum) prevăzută în tabelele I și II, astfel încât raportul probă luată în lucru — mediu de cultură să fie aproximativ 1 : 10 pentru lichide și de 1 : 100 pentru solide, dacă nu se prevede altfel.

Dacă proba de analizat are activitate antimicrobiană, aceasta se înlătură prin neutralizare cu o substanță sterilă corespunzătoare sau prin diluare.

Mediile de cultură însămînțate se incubează timp de 14 zile (dacă nu se prevede altfel), la 30 — 35 °C pentru bacterii și la 20 — 25 °C pentru fungi. Examinarea mediilor de cultură se efectuează zilnic pe toată perioada de incubare. Mediile care conțin preparate uleioase trebuie agitate ușor în fiecare zi. Pentru mediul nr. 1, agitarea trebuie redusă la minimum pentru a se menține condițiile de anaerobioză.

Lichide uleioase. Proba luată în lucru se însămînțează în medii de cultură la care s-a adăugat 1% m/V polisorbitat 80 (R) sau 0,1% m/V (p-tert-octilfenoxi)polietoxietanol (R) sau un alt agent de emulsionare într-o concentrație potrivită și căruia i s-a stabilit lipsa activității antimicrobiene în condițiile de lucru respective.

Unguente și creme. Proba luată în lucru se emulsionează într-un volum de diluant steril (de ex. peptonă 1 g/l R), care conține, dacă este necesar, un agent de emulsionare, pentru a obține o diluție de 1 la 10. Se însămînțează emulsia obținută în mediul de cultură fără agent de emulsionare.

Pansamente chirurgicale. Porțiuni de aproximativ 1 cm² din fiecare probă de analizat se însămînțează în eprubete care conțin 100 ml mediu de cultură.

Fire resorbabile sterile și alte fire chirurgicale. Se deschide în condiții aseptice un număr corespunzător de recipiente și se scot firele. Pentru fiecare mediu de cultură se folosește numărul de fire întregi prevăzut în tabelul III. Se folosește un volum suficient de mediu de cultură (20 ml până la 150 ml), pentru a acoperi proba luată în lucru.

Interpretarea rezultatelor. Stadiul I. Proba de analizat se consideră sterilă dacă toate eprubetele cu mediile de cultură însămînțate își păstrează transparența inițială pe toată perioada de incubare.

Dacă se observă un indiciu al creșterii microbiene, dar se poate

demonstra existența unor deficiențe în asigurarea condițiilor aseptice în timpul controlului sterilității, stadiul I nu este valabil și se repetă.

Dacă se observă un indiciu al creșterii microbiene, dar nu există nici un motiv de invalidare a stadiului I, se poate trece la stadiul II.

Stadiul II. Se folosește un număr dublu de recipiente față de numărul luat în lucru în stadiul I. Masele sau volumele luate în lucru, mediile de cultură și perioadele de incubare sînt aceleași ca în stadiul I.

Dacă nu se observă nici un indiciu al creșterii microbiene, proba de analizat se consideră sterilă.

Dacă se observă un indiciu al creșterii microbiene, în una sau în mai multe eprubete însămînțate dintr-o serie, proba de analizat nu corespunde la „Controlul sterilității”.

Controlul sterilității preparatelor injectabile și perfuzabile. Pentru metoda filtrării prin membrană se folosește, de câte ori este posibil, întregul conținut al unui recipient. Se iau în lucru mase sau volume cel puțin egale cu masele și volumele prevăzute în tabelul I, diluind, dacă este necesar, până la aproximativ 100 ml, cu un diluant steril (de ex. peptonă 1 g/l R).

Pentru metoda însămînțării directe în mediul de cultură se iau în lucru masele sau volumele prevăzute în tabelul I. Determinările pentru bacterii și fungi se efectuează pe aceeași probă luată în lucru.

Tabelul I

CANTITATEA DE PROBĂ LUATĂ ÎN LUCRU PENTRU PREPARATELE INJECTABILE ȘI PERFUZABILE

Cantitatea (volum sau masă) conținute în fiecare recipient	Cantitatea (volum sau masă) minimă luată în lucru pentru fiecare mediu de cultură
Pentru lichide: până la 1 ml mai mult de 1 ml până la 4 ml mai mult de 4 ml până la 20 ml mai mult de 20 ml până la 100 ml mai mult de 100 ml	întregul conținut jumătate din conținut 2 ml 10% din conținut, dacă nu se prevede altfel 10% din conținut, cu un minim de 50 ml, dacă nu se prevede altfel
Pentru solide: până la 50 mg mai mult de 50 mg până la 200 mg mai mult de 200 mg	întregul conținut jumătate din conținut 100 mg

Cînd conținutul dintr-un recipient este insuficient pentru efectuarea determinărilor, se folosește conținutul omogenizat din două sau mai multe recipiente pentru însămînțarea diferitelor medii de cultură.

Cînd volumul dintr-un recipient este mai mare de 100 ml trebuie folosită metoda filtrării prin membrană. Volumul total filtrat printr-o singură membrană trebuie să fie de cel mult 1 000 ml.

Controlul sterilității preparatelor oftalmice și al altor preparate farmaceutice neinjectabile care trebuie să fie sterile. Atît pentru metoda filtrării prin membrană, cît și pentru metoda însămînțării directe în mediul de cultură se folosește conținutul prelevat, în cantitate egală din fiecare recipient, astfel încît cantitatea (masă sau volum) totală care se omogenizează să se înscrie în limitele prevăzute în coloana A a tabelului II. Pentru fiecare mediu de cultură se folosește cantitatea (masă sau volum) prevăzută în coloana B a tabelului II, luată din proba omogenă.

Tabelul II

CANTITATEA DE PROBĂ PRELEVATĂ ȘI DE PROBĂ LUATĂ ÎN LUCRU PENTRU PREPARATELE OFTALMICE ȘI ALTE PREPARATE FARMACEUTICE NEINJECTABILE CARE TREBUIE SĂ FIE STERILE

Tipul preparatului farmaceutic	Cantitatea (volum sau masă) totală care se omogenizează (A)	Cantitatea (volum sau masă) luată în lucru pentru fiecare mediu de cultură (B)
Soluții apoase și alte preparate lichide (uleiuri și soluții uleioase)	10–100 ml	5–10 ml
Alte preparate: preparate solubile în apă sau în alți solvenți adecvați; preparate insolubile (unguente și creme) aduse sub formă de suspensie sau de emulsie	1–10 g	0,5–1 g

Controlul sterilității pentru mase mari de produse solide. Atît pentru metoda filtrării prin membrană, cît și pentru metoda însămînțării directe în mediul de cultură, pentru fiecare mediu se folosește o masă de 20 ori mai mare decît o singură doză umană obișnuită, dar nu mai mare de 6 g.

Numărul minim de recipiente propus a fi folosit la controlul sterilității, în funcție de numărul de recipiente dintr-o serie. Pentru produsele la care se efectuează controlul sterilității, prin „serie“ se înțelege totalitatea unităților de produs obținute în condiții identice, într-un singur ciclu de operații și introduse în recipiente închise etanș, astfel încît riscul contaminării să fie același pentru fiecare dintre unitățile de produs din seria respectivă.

Controlul sterilității trebuie efectuat pe un număr de recipiente dintr-o serie, astfel ales încît să se obțină un grad corespunzător de încredere în rezultatul determinării. În tabelul III se prevede numărul minim de recipiente propus a fi folosit pentru controlul sterilității cu condiția ca la fabricarea și manipularea produsului, în toate etapele, să fie exclusă posibilitatea contaminării microbiene.

Tabelul III

NUMĂRUL MINIM DE RECIPIENTE PROPUȘ A FI FOLOSIT LA CONTROLUL STERILITĂȚII ÎN FUNCȚIE DE NUMĂRUL DE RECIPIENTE DINTR-O SERIE

Numărul de recipiente dintr-o serie	Numărul minim de recipiente propus a fi folosit
Preparate injectabile: pînă la 100 de la 100 pînă la 500 mai mult de 500	10%, dar cel puțin 4 10 2%, dar cel mult 20
Preparate oftalmice și alte preparate farmaceutice neinjectabile: pînă la 200 mai mult de 200	5%, dar cel puțin 2 10
Dacă preparatul farmaceutic este condiționat spre a fi folosit pentru o singură administrare se aplică schema prevăzută pentru preparatele injectabile și perfuzabile	
Pansamente chirurgicale: pînă la 100 de la 100 pînă la 500 mai mult de 500	10%, dar cel puțin 4 10 2%, pînă la cel mult 20
Fire resorbabile sterile și alte fire chirurgicale: pînă la 1 000 pentru fiecare 1 000 recipiente suplimentare	2%, dar cel puțin 5 2 recipiente suplimentare pînă la cel mult 40
Pulberi (în vrac): pînă la 4 de la 4 pînă la 50 mai mult de 50	fiecare recipient 20%, dar cel puțin 4 2%, dar cel puțin 10

IX.F.3. CONTAMINARE MICROBIANĂ

Controlul contaminării microbiene urmărește determinarea numărului total de microorganisme aerobe sau lipsa unor microorganisme patogene sau condiționat-patogene, eventual prezente în produsele farmaceutice, de la materiile prime pînă la formele finite.

Prelevarea și prelucrarea probelor. Controlul contaminării microbiene se efectuează pe 10 g sau 10 ml probă luată în lucru, rezultată prin omogenizarea conținutului mai multor recipiente. În funcție de natura probei de analizat, proba luată în lucru se diluează, se dizolvă, se suspendă sau se emulsionează într-un lichid corespunzător. Dacă proba de analizat are activitate antimicrobiană, aceasta trebuie îndepărtată prin diluare, neutralizare sau filtrare.

Prelevarea și prelucrarea probelor se efectuează în condiții aseptice.

Substanțe și preparate farmaceutice hidrosolubile. 10 g sau 10 ml probă luată în lucru se dizolvă sau se diluează cu tampon fosfat pH 7,0 (R) sau cu alt solvent adecvat lipsit de activitate antimicrobiană la 100 ml (diluția 1 la 10 a probei luate în lucru).

Substanțe și preparate farmaceutice de natură nelipidică insolubile în apă. 10 g sau 10 ml probă luată în lucru se aduc sub formă de suspensie cu tampon fosfat pH 7,0 (R) sau cu alt solvent adecvat lipsit de activitate antimicrobiană, adăugând, dacă este necesar, un agent tensioactiv steril (de ex. polisorbata 80 R în concentrație de 0,1% m/V) și se completează cu același solvent la 100 ml (diluția 1 la 10 a probei luate în lucru).

Dacă este necesar, se ajustează pH-ul la 7,0 cu acid clorhidric 1 mol/l soluție sterilă sau cu hidroxid de sodiu 1 mol/l soluție sterilă, în prezența câtorva picături de albastru de bromtimol-soluție (I).

Substanțe și preparate farmaceutice de natură lipidică. 10 g sau 10 ml probă luată în lucru se omogenizează cu 5 g polisorbata 20 sau 80, încălzind, dacă este necesar, la o temperatură care să nu depășească 40 °C și se completează cu tampon fosfat pH 7,0 (R) la 100 ml (diluția 1 la 10 a probei luate în lucru). Se menține această temperatură minimum de timp necesar formării emulsiei, fără a depăși 30 min. Dacă este necesar se ajustează pH-ul la 7,0. Soluția, suspensia sau emulsia (diluția 1 la 10 a probei luate în lucru) obținute prin procedeele arătate anterior se diluează 1 la 100 și 1 la 1 000 cu solventul folosit la prepararea diluției 1 la 10.

A. Determinarea numărului total de microorganisme aérobe

I. Însămînțare directă în mediul de cultură. *Determinarea numărului total de bacterii aérobe.* Se repartizează câte 1 ml din diluțiile 1 la 10, 1 la 100 și 1 la 1 000 în câte două plăci Petri sterile, cu diametrul de 9 — 10 cm. Se adaugă în fiecare placă aproximativ câte 15 ml mediu nr. 1 topit și răcit la 45 °C. Se acoperă placa cu capacul, se rotește ușor placa pentru a amesteca diluția probei cu mediul de cultură și se lasă să se solidifice la temperatura camerei. Se întorc plăcile cu capacul în jos și se incubează la 30 — 35 °C timp de 48 h. Se numără coloniile de bacterii aérobe dezvoltate. Se calculează rezultatele, folosind plăcile care prezintă cel mai mare număr de colonii și considerând că 300 colonii reprezintă numărul maxim pentru o evaluare satisfăcătoare.

Determinarea numărului total de fungi (levuri și fungi filamentoși). Se procedează conform prevederilor de la „Determinarea numărului total de bacterii aérobe” cu deosebirea că se folosește mediul nr. 2 și că incubarea se efectuează la 20 — 25 °C timp de 7 zile. Numărarea coloniilor dezvoltate se efectuează după 3, 5 și 7 zile. Se calculează rezultatele folosind plăcile care prezintă cel mult 100 colonii. Determinarea numărului de fungi se poate efectua comparativ pe un mediu Sabouraud care a fost făcut selectiv prin adăugarea de antibiotice: benzilpenicilină potasi-că 100 U.I./ml și clorhidrat de tetraciclină 100 U.I./ml, sub formă de soluții sterile, înainte de folosire, sau cloramfenicol 0,5 mg/ml care se poate adăuga înaintea sterilizării mediului.

Determinarea numărului total de bacterii coliforme pe gram sau pe mililitru probă. Se efectuează prin însămînțarea a câte 1 ml din diluțiile 1 la

10, 1 la 100 și 1 la 1 000, în două serii a câte trei eprubete: primele trei eprubete, prevăzute cu tuburi de fermentație, conțin câte 10 ml mediu nr. 3, iar celelalte trei eprubete conțin câte 10 ml mediu nr. 4. Prima serie de eprubete cu mediul nr. 3 se incubează la 30 — 35 °C timp de 48 h și a doua serie de eprubete cu mediul nr. 4 se incubează la 44 °C timp de 48 h. Se examinează eprubetele în care s-au dezvoltat bacteriile cu producere de gaz. Numărul maxim probabil de bacterii coliforme pe gram sau pe mililitru probă se calculează conform prevederilor din următorul tabel:

Numărul eprubetelor cu reacție pozitivă pentru fiecare diluție de lucru			Numărul maxim probabil de bacterii coliforme pe gram sau pe mililitru probă
1 la 10	1 la 100	1 la 1 000	
1	2	3	4
0	0	0	0
0	0	1	3
0	1	0	3
0	1	1	6
0	2	0	6
1	0	0	4
1	0	1	7
1	0	2	11
1	1	0	7
1	1	1	11
1	2	0	11
1	2	1	15
1	3	0	16
2	0	0	9
2	0	1	14
2	0	2	20
2	1	0	15
2	1	1	20
2	1	2	30
2	2	0	20
2	2	1	30
2	2	2	35
2	2	3	40
2	3	0	30
2	3	1	35
2	3	2	40
3	0	0	25
3	0	1	40
3	0	2	65
3	1	0	45
3	1	1	75
3	1	2	115
3	1	3	165
3	2	0	95
3	2	1	150
3	2	2	200
3	2	3	300
3	3	0	250
3	3	1	450
3	3	2	1 100
3	3	3	>1 100

II. Filtrare prin membrană. Metoda se folosește în special pentru preparatele farmaceutice sub formă de soluție sau care conțin substanțe cu activitate antimicrobiană. Se folosesc membrane filtrante cu diametrul porilor de cel mult $0,45 \pm 0,02 \mu\text{m}$. Se filtrează 10 ml soluție sau volumul din proba diluată, corespunzător la 1 g probă de analizat. Se folosesc două membrane filtrante. Se spală fiecare membrană de cel puțin trei ori, filtrând de fiecare dată câte 100 ml dintr-un lichid adecvat, cum este apă peptonată sterilă. Dacă proba luată în lucru este un produs de natură lipidică se folosește un diluant care poate conține un agent de emulsionare steril (de ex. polisorbate 20 sau 80). Se așază una din membranele filtrante pe suprafața unei plăci Petri cu mediul nr. 1 și cealaltă membrană pe suprafața unei plăci Petri cu mediul nr. 2. Placa cu mediul nr. 1 se incubează la $30 - 35^\circ\text{C}$ timp de 48 h, după care se numără coloniile de bacterii dezvoltate pe suprafața membranei filtrante. Placa cu mediul nr. 2 se incubează la $20 - 25^\circ\text{C}$ timp de 7 zile, după care se numără la 3, 5 și 7 zile coloniile de fungi dezvoltate pe suprafața membranei filtrante.

Se calculează numărul de bacterii sau de fungi (levuri și fungi filamentoși) pe gram sau pe mililitru probă de analizat.

B. Punerea în evidență a microorganismelor patogene sau condiționat-patogene

Staphylococcus aureus. La 100 ml mediu nr. 6 se adaugă 10 ml din diluția 1 la 10 a probei luate în lucru, preparată conform prevederilor de la „Prelevarea și prelucrarea probelor“ (sau cantitatea corespunzătoare la 1 g sau 1 ml probă de analizat) și se omogenizează. Se incubează la $35 - 37^\circ\text{C}$ timp de 24 - 48 h, după care se efectuează treceri pe mediul nr. 7 și pe mediul nr. 8, turnate în plăci. Se incubează la $35 - 37^\circ\text{C}$ timp de 24 h.

Apariția pe mediul nr. 7 a unor colonii galbene care virează culoarea mediului în galben, iar pe mediul nr. 8 a unor colonii galben-aurii înconjurate sau nu de o zonă de hemoliză poate constitui indiciul prezenței microorganismului *Staphylococcus aureus*.

Se confirmă prezența microorganismului *Staphylococcus aureus* prin efectuarea unui frotiu colorat Gram (care pune în evidență prezența de coci gram pozitivi rotunzi, în grămezi) și prin testul de coagulare a plasmei.

Testul de coagulare a plasmei. Din coloniile dezvoltate pe mediul nr. 7 și pe mediul nr. 8 se efectuează treceri pe mediul nr. 5. După 24 h se trece 1 ml din cultura din mediul nr. 5 în eprubete care conțin 1 ml plasmă umană, de iepure sau de cal. Eprubetele se incubează în baia de apă la 37°C și se examinează din 30 în 30 min timp de 4 h și la 24 h.

În paralel, se prepară două probe-martor (o probă-martor pozitivă și o probă-martor negativă). Proba-martor pozitivă este formată din 1 ml cultură de *Staphylococcus aureus* de 24 h și 1 ml plasmă. Proba-martor negativă este formată din 1 ml plasmă și 1 ml clorură de sodiu-soluție izotonică (R). Apariția unei coagulări atât în proba-martor pozitivă, cât și în proba luată în lucru, arată prezența microorganismului *Staphylococcus aureus* coagulazo-positiv.

Pseudomonas aeruginosa. La 100 ml mediu nr. 10 se adaugă 10 ml din diluția 1 la 10 a probei luate în lucru, preparată conform prevederilor de la „Prelevarea și prelucrarea probelor“ (sau cantitatea corespunzătoare la 1 g sau 1 ml probă de analizat) și se omogenizează. Se incubează la $35 - 37^\circ\text{C}$ timp de 24 h, după care se efectuează treceri pe mediul nr. 11 și pe mediul nr. 12, turnate în plăci. Se incubează la $35 - 37^\circ\text{C}$ timp de 24 - 48 h.

Dacă pe mediul nr. 11 apar colonii de culoare verde și pe mediul nr. 12 colonii mici, de culoare verde-albăstrui, foarte aderente la mediul, se efectuează treceri pe mediul nr. 13 și pe mediul nr. 14, turnate în plăci.

Apariția pe mediul nr. 13 a unor colonii galben-verzui, iar pe mediul nr. 14 a unor colonii albastre, poate constitui indiciul prezenței microorganismului *Pseudomonas aeruginosa*.

Se confirmă prezența microorganismului *Pseudomonas aeruginosa* prin efectuarea testului oxidazei.

Testul oxidazei. O porțiune dintr-o colonie suspectă se trece în striuri, cu ajutorul unei anse de platină, de pe mediul nr. 13 sau mediul nr. 14, pe o fișie de hîrtie impregnată cu diclorhidrat de N,N'-dimetil-4-fenilendiamină. Apariția unei colorații roșu-purpuri arată prezența microorganismului *Pseudomonas aeruginosa*.

Prezența microorganismului *Pseudomonas aeruginosa* se poate confirma și prin teste biochimice.

Escherichia coli. La 100 ml mediu nr. 3 se adaugă 10 ml din diluția 1 la 10 a probei luate în lucru, preparată conform prevederilor de la „Prelevarea și prelucrarea probelor“ (sau cantitatea corespunzătoare la 1 g sau 1 ml probă de analizat) și se omogenizează. Se incubează la 37°C timp de 24 - 48 h după care se efectuează treceri pe mediul nr. 15 turnat în plăci. Se incubează la $43 - 45^\circ\text{C}$ timp de 18 - 24 h.

Apariția pe mediul nr. 15 a unor colonii roșii, în general nemucoase, de bacterii gram negative sub formă de bastonașe înconjurate uneori de o zonă de precipitare roșiatică, poate constitui indiciul prezenței microorganismului *Escherichia coli*.

Se confirmă prezența microorganismului *Escherichia coli* prin formarea de indol și prin alte teste biochimice.

Salmonella. La 100 ml mediu nr. 9 se adaugă 10 ml din diluția 1 la 10 a probei luate în lucru, preparată conform prevederilor de la „Prelevarea și prelucrarea probelor“ (sau cantitatea corespunzătoare la 1 g sau 1 ml probă de analizat) și se omogenizează. Se incubează la 37°C timp de 24 - 48 h după care se efectuează treceri pe mediul nr. 12 turnat în plăci. Se incubează la 37°C timp de 24 - 48 h. Apariția pe mediul nr. 12 a unor colonii de culoare verde-albăstrui sau neagră înconjurate de un halou deschis la culoare poate constitui indiciul prezenței microorganismelor din genul *Salmonella*. Se confirmă prezența microorganismelor din genul *Salmonella* prin teste biochimice și serologice.

O porțiune dintr-o colonie suspectă se trece pe mediul nr. 16 prin înțepare pe partea dreaptă și în striuri pe partea înclinată. Dacă după

incubare la 37 °C timp de 24 h, partea înclinată este alcalină (roșie) și partea dreaptă este acidă (galbenă) cu sau fără innegrirea concomitentă a părții drepte (prin producerea de sulfură de hidrogen) se procedează și la confirmarea prin teste serologice.

Medii de cultură

Mediul nr. 1 (Mediu geloză)

Bacto-peptonă (R)	10 g
Clorură de sodiu (R)	5 g
Agar (R)	20 g
Macerat de carne	până la 1 000 ml
sau	
Extract de carne (R)	10 g
Apă	până la 1 000 ml

Bacto-peptona (R), clorura de sodiu (R) și agarul (R) sub formă de pulbere se dispersează într-un volum din maceratul de carne, se adaugă apoi restul de macerat și se încălzește la fierbere până la dizolvare completă. În cazul folosirii extractului de carne, bacto-peptona (R), clorura de sodiu (R), agarul (R) sub formă de pulbere și extractul de carne (R) se dispersează într-un volum de apă, se adaugă apoi restul de apă și se încălzește la fierbere până la dizolvare completă. pH-ul soluției se ajustează astfel încât după sterilizare să fie $7,4 \pm 0,1$. Se filtrează, se repartizează în flacoane și se sterilizează la 121 °C timp de 15 min.

Mediul nr. 2 (Mediu Sabouraud)

Bacto-peptonă (R)	10 g
Glucoză monohidrat (R)	20 g
Agar (R)	20 g
Apă	până la 1 000 ml

Bacto-peptona (R), glucoza monohidrat (R) și agarul (R) sub formă de pulbere se dispersează în apă și se încălzește la fierbere până la dizolvare completă. pH-ul soluției se ajustează astfel încât după sterilizare să fie $5,5 \pm 0,1$. Se filtrează, se repartizează în flacoane și se sterilizează la 121 °C timp de 15 min.

Mediul nr. 3 (Mediu bulion lactozat)

Bacto-peptonă (R)	5 g
Extract de carne (R)	3 g
Lactoză (R)	10 g
Albastru de bromtimol (I) 2 g/l	36 ml
Apă	până la 1 000 ml

Bacto-peptona (R), extractul de carne (R) și lactoza (R) se dizolvă în apă încălzită la aproximativ 50 °C, se ajustează pH-ul la 7,4, se filtrează și se adaugă albastru de bromtimol (I) 2 g/l. Se repartizează în eprubete prevăzute cu tuburi de fermentație și se sterilizează la 115 °C timp de 20 min.

Mediul nr. 4 (Mediu MacConkey)

Bacto-peptonă (R)	20 g
Clorură de sodiu (R)	5 g
Taurocolat de sodiu (R)	5 g
Purpuriu de bromcrezol (I) 2 g/l	5 ml
Lactoză (R)	10 g
Apă	până la 1 000 ml

Bacto-peptona (R), clorura de sodiu (R) și taurocolatul de sodiu (R) se dizolvă în apă încălzită la aproximativ 50 °C. Se ajustează pH-ul la 8,0 și se încălzește la fierbere timp de 20 min. Se răcește, se filtrează și se ajustează pH-ul la 7,4. Se adaugă lactoza (R) și purpuriul de bromcrezol (I) 2 g/l, se amestecă, se repartizează în eprubete prevăzute cu tuburi de fermentație și se sterilizează la 115 °C timp de 30 min.

Mediul nr. 5 (Mediu bulion)

Peptonă (R)	10 g
Clorură de sodiu	5 g
Macerat de carne	până la 1 000 ml
sau	
Extract de carne (R)	10 g
Apă	până la 1 000 ml

Peptona (R) și clorura de sodiu (R) se dizolvă la aproximativ 50 °C într-un volum de macerat de carne și, după dizolvare, se adaugă restul de macerat.

În cazul folosirii extractului de carne, peptona (R), clorura de sodiu (R) și extractul de carne (R) se dizolvă la aproximativ 50 °C într-un volum de apă și, după dizolvare, se adaugă restul de apă. Se ajustează pH-ul la $8,2 \pm 0,2$ și se încălzește la fierbere timp de 10 min. Soluția caldă se filtrează, se ajustează din nou pH-ul la $7,3 \pm 0,1$, se repartizează în flacoane și se sterilizează la 115 °C timp de 30 min.

Mediul nr. 6 (Mediu Chapman lichid)

Extract de carne (R)	4 g
Proteoză-peptonă (R)	10 g
Clorură de sodiu (R)	150 g
Lactoză (R)	15 g
Agar (R)	1 g
Apă	până la 1 000 ml

Componentele, cu excepția lactozei (R), se dizolvă în apă. Se ajustează pH-ul la $7,5 \pm 0,1$ și se filtrează. Se adaugă lactoza (R), se repartizează câte 10 ml în eprubete și se sterilizează la 115 °C timp de 30 min.

Mediul nr. 7 (Mediu Chapman solid)

Extract de carne (R)	4 g
Proteoză-peptonă (R)	9 g
Clorură de sodiu (R)	75 g
D-manitol (R)	10 g
Agar (R)	20 g
Roșu de fenol (I)	25 mg
Apă	până la 1 000 ml

Componentele, cu excepția D-manitolului (R) și a roșului de fenol (I) se dizolvă în apă încălzită la aproximativ 50 °C. Se ajustează pH-ul la $7,5 \pm 0,1$ și se filtrează. Se adaugă D-manitolul (R) și roșul de fenol (I), se repartizează în flacoane și se sterilizează la 110 °C timp de 20 min.

Mediul nr. 8 (Mediu geloză-sînge)

Sînge defibrinat	100 ml
Mediu nr. 1	900 ml

Mediul nr. 1 se topește, se răcește la 50 °C și se adaugă, în condiții aseptice, sînge defibrinat uman, de iepure sau de berbec; se amestecă și se repartizează în plăci Petri sterile.

Mediul nr. 9 (Mediu selenit-cistină)

Soluția I:	Hidrogenoselenit de sodiu (R)	2 g
	Apă	pînă la 100 ml
Soluția II:	Lactoză (R)	2 g
	Peptonă (R)	2,5 g
	Hidrogenofosfat de disodiu (R)	2,5 g
	Dihidrogenofosfat de sodiu (R)	2,5 g
	L-cistină (R)	20 mg
	Apă	pînă la 400 ml

Componentele se dizolvă în apă. Cele două soluții se repartizează în flacoane și se sterilizează la 100 °C timp de 30 min. Soluția I se amestecă în momentul folosirii cu soluția II în proporție de 1:4 și se ajustează pH-ul la 7,2.

Mediul nr. 10 (Mediu cu clorură de trifeniltetrazoliu în apă peptonată)

Clorură de trifeniltetrazoliu (R)	100 g/l	10 ml
Apă peptonată		90 ml

La 90 ml apă peptonată sterilă se adaugă, în condiții aseptice, 10 ml clorură de trifeniltetrazoliu (R) 100 g/l și se sterilizează prin filtrare folosind un filtru Seitz EKS₁. Se repartizează în flacoane sterile de culoare brună și se conservă la 0 – 5 °C.

Mediul nr. 11 (Mediu gelozat cu bromură de cetiltrimetilamoniu)

Hidrolizat pancreatic de cazeină (R)	20 g
Clorură de magneziu (R)	1,4 g
Sulfat de potasiu (R)	10 g
Agar (R)	13,6 g
Bromură de cetiltrimetilamoniu (R)	0,3 g
Glicerol (R)	10 ml
Apă	pînă la 1 000 ml

Componentele solide se dizolvă în apă, se adaugă glicerolul (R), se încălzește agitînd des și se menține la fierbere timp de 1 min, se ajustează pH-ul astfel încît după sterilizare să fie $7,2 \pm 0,2$, se repartizează în flacoane și se sterilizează la 120 °C timp de 30 min.

Mediul nr. 12 (Mediu Istrate-Meitert)

Peptonă (R)	1 g
Clorură de sodiu (R)	0,5 g
Extract de carne (R)	1 g
Lactoză (R)	1,5 g
Bilă uscată de bou (R)	0,8 g
Citrat de sodiu (R)	0,8 g
Tiosulfat de sodiu (R)	0,8 g
Citrat de fer (III) (R)	0,2 g
Agar (R)	2 g
Albastru de bromtimol (I) 2 g/l	4 ml
Apă	pînă la 100 ml

Componentele se dizolvă în apă prin încălzire pe baia de apă. După dizolvare se adaugă albastrul de bromtimol (I) 2 g/l, se ajustează pH-ul la 7,4, se încălzește la fierbere pe baia de apă timp de 15 min și se repartizează în plăci Petri sterile.

Mediul nr. 13 (Mediu pentru fluoresceină)

Hidrolizat pancreatic de cazeină (R)	10 g
Hidrolizat peptic de țesut animal (R)	10 g
Hidrogenofosfat de dipotasiu (R)	1,5 g
Sulfat de magneziu (R)	1,5 g
Glicerol (R)	10 ml
Agar (R)	15 g
Apă	pînă la 1 000 ml

Componentele solide se dizolvă în apă, se adaugă glicerolul (R), se repartizează în flacoane și se sterilizează la 120 °C timp de 20 min. pH-ul mediului după sterilizare trebuie să fie $7,2 \pm 0,2$.

Mediul nr. 14 (Mediu pentru pioceanină)

Hidrolizat pancreatic de gelatină (R)	20 g
Clorură de magneziu anhidră (R)	1,4 g
Sulfat de potasiu (R)	10 g
Glicerol (R)	10 ml
Agar (R)	15 g
Apă	pînă la 1 000 ml

Componentele solide se dizolvă în apă, se adaugă glicerolul (R), se repartizează în flacoane și se sterilizează la 120 °C timp de 20 min. pH-ul mediului după sterilizare trebuie să fie $7,2 \pm 0,2$.

Mediul nr. 15 (Mediu agar MacConkey)

Hidrolizat pancreatic de gelatină (R)	17 g
Hidrolizat pancreatic de cazeină (R)	1,5 g
Hidrolizat peptic de țesut animal (R)	1,5 g
Lactoză (R)	10 g
Săruri biliare (R)	1,5 g

Clorură de sodiu (R)	5 g
Agar (R)	13,5 g
Roșn neutru (I)	30 mg
Cristal violet (I)	1 mg
Apă	până la 1 000 ml

Componentele solide se dizolvă în apă prin încălzire la fierbere timp de 1 min, se repartizează în flacoane și se sterilizează la 120 °C timp de 15 min. pH-ul mediului după sterilizare trebuie să fie $7,1 \pm 0,2$.

Mediul nr. 16 (Mediu gelozat cu zaharuri)

Hidrolizat pancreatic de cazeină (R)	10 g
Hidrolizat peptic de țesut animal (R)	10 g
Lactoză (R)	10 g
Zahăr (R)	10 g
Glucoză monohidrat (R)	1 g
Sulfat de fer (II) (R)	0,2 g
Clorură de sodiu (R)	5 g
Tiosulfat de sodiu (R)	0,2 g
Agar (R)	13 g
Roșu de fenol (I)	25 mg
Apă	până la 1 000 ml

Componentele se dizolvă în apă prin încălzire la fierbere, se ajustează pH-ul la $7,4 \pm 0,2$, se repartizează în eprubete și se sterilizează la 115 °C timp de 30 min.

Apă peptonată

Peptonă (R)	10 g
Clorură de sodiu (R)	5 g
Apă	până la 1 000 ml

Componentele se dizolvă în apă prin încălzire, se ajustează pH-ul la $8,2 \pm 0,2$ și se încălzește la fierbere timp de 20 min. Se filtrează, se ajustează pH-ul la $7,3 \pm 0,1$ și se sterilizează la 115 °C timp de 30 min.

Albastru de bromtimol (I) 2 g/l

1 g albastru de bromtimol (I) se dizolvă în 25 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se completează cu apă sterilă la 500 ml.

Hîrtie cu diclorhidrat de N, N'-dimetil-4-fenilendiamină. Se îmbibă fișile de hîrtie de filtru cu diclorhidrat de N, N'-dimetil-4-fenilendiamină (R) 10 g/l proaspăt preparat, se lasă lichidul să se scurgă și se folosesc imediat.

Observație. Dacă agarul se prezintă sub formă de fibre, acesta se introduce într-un săculeț de tifon, care se ține într-un vas cu apă la temperatura camerei timp de 4 - 24 h, apoi se stoarce. Lichidul obținut se adaugă la celelalte componente dizolvate și se încălzește la fierbere, agitînd pînă la dizolvare.

IX.F.4. CONTROLUL EFICACITĂȚII CONSERVANȚILOR ANTIMICROBIENI

Conservanții antimicrobieni se adaugă unor preparate farmaceutice sterile în scopul evitării unei eventuale contaminări microbiene a acestora pe perioada folosirii sau unor preparate farmaceutice nesterile în scopul reducerii încărcăturii microbiene a acestora.

Adăugarea conservanților antimicrobieni nu exclude obligativitatea respectării regulilor de bună fabricație.

Microorganismele-test folosite pentru controlul eficacității conservanților antimicrobieni, prevăzute în această monografie, sînt cele mai frecvent întîlnite în timpul procesului de fabricație, pe perioada conservării și a folosirii produselor, prezentînd un risc crescut pentru contaminarea preparatelor farmaceutice; în unele cazuri pot fi folosite și alte microorganism-test.

Pentru a evalua eficacitatea conservanților antimicrobieni folosiți, perioada de testare este de cel puțin 28 de zile; după caz, se pot efectua testări repetate.

Controlul eficacității conservanților antimicrobieni se efectuează în condiții care permit evitarea unei contaminări accidentale a preparatului farmaceutic analizat și fără a afecta microorganismele-test inoculate.

Microorganism-test. Pentru contaminările experimentale se folosesc următoarele microorganisme:

Staphylococcus aureus (ATCC 6538P)
Escherichia coli (ATCC 8739)
Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027)
Candida albicans (ATCC 10231)
Aspergillus niger (ATCC 16404)

Medii de cultură. Pentru cultivarea microorganismelor-test se folosesc mediile de cultură prevăzute în tabelul I de la „Activitatea microbiologică a antibioticelor” (IX.F.5).

Prepararea inoculului. Pe suprafața mediului de cultură solid înclinat se inoculează culturile-stoc proaspăt obținute din fiecare microorganism-test. Culturile de bacterii se incubează la 30 - 35 °C timp de 18 - 24 h, cultura de *Candida albicans* la 20 - 25 °C timp de 48 h și cultura de *Aspergillus niger* la 20 - 25 °C timp de 7 zile.

Pentru obținerea suspensiilor de bacterii și de *Candida albicans*, suprafața culturilor se spală cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă și suspensiile se diluează cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă pînă la o concentrație de aproximativ 10^8 microorganisme-test pe mililitru. Pentru obținerea suspensiilor de *Aspergillus niger* suprafața culturilor se spală cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă care conține polisorbat 80 (R) în proporție de 0,05% m/V, iar suspensia se diluează cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă pînă la o concentrație de aproximativ 10^8 microorganisme-test pe mililitru. Suspensiile se prepară înainte de folosire.

Determinarea numărului de microorganisme viabile din fiecare suspensie se efectuează conform prevederilor de la „Contaminare microbiană — Însămânțare directă în mediul de cultură — Determinarea numărului total de bacterii și fungi“ (IX.F.3.), folosind mediile de cultură prevăzute la „Contaminare microbiană“ (IX.F.3.).

Tehnica de lucru. Pentru fiecare microorganism-test se folosesc porțiuni separate din proba de analizat.

Pentru fiecare 20 ml sau 20 g din proba de analizat se introduc câte 0,1 ml inocul din suspensiile de microorganisme-test, astfel încât se obține o concentrație de 10^5 — 10^6 microorganisme-test pe mililitru sau pe gram.

Probele inoculate se incubează la 20 — 25 °C. Din aceste probe se prelevează 1 g sau 1 ml, la următoarele intervale de timp: 0 h, 6 h, 24 h, 48 h, 7 zile, 14 zile, 21 zile și 28 zile, conform prevederilor pentru diferitele categorii de preparate farmaceutice specificate la paragraful „Interpretarea rezultatelor“. La aceste intervale de timp se urmărește reducerea numărului inițial de microorganisme viabile față de timpul zero, conform prevederilor de la „Contaminare microbiană — Însămânțare directă în mediul de cultură — Determinarea numărului total de bacterii și fungi“ (IX.F.3.).

Interpretarea rezultatelor. Conservantul antimicrobian folosit este considerat eficient pentru proba de analizat dacă numărul de microorganisme se modifică astfel:

Pentru preparatele injectabile, conservantul antimicrobian trebuie să reducă numărul inițial de bacterii cu un factor de cel puțin 10^3 pe mililitru în decurs de 6 h de la inoculare; după 24 h nu mai este admisă prezența bacteriilor.

Conservantul antimicrobian trebuie să reducă numărul inițial de fungi cu un factor de cel puțin 10^2 pe mililitru în decurs de 7 zile de la inoculare; după acest interval de timp nu este admisă creșterea numărului de fungi.

Pentru preparatele oftalmice, conservantul antimicrobian trebuie să reducă numărul inițial de bacterii cu un factor de cel puțin 10^3 pe mililitru sau pe gram în decurs de 6 h de la inoculare; după 24 h nu mai este admisă prezența bacteriilor.

Conservantul antimicrobian trebuie să reducă numărul inițial de fungi cu un factor de cel puțin 10^2 pe mililitru sau pe gram în decurs de 7 zile de la inoculare; după acest interval de timp nu este admisă creșterea numărului de fungi.

Pentru preparatele farmaceutice de uz topic, conservantul antimicrobian trebuie să reducă numărul inițial de bacterii cu un factor de cel puțin 10^3 pe mililitru sau pe gram în decurs de 48 h de la inoculare; după 7 zile nu mai este admisă prezența bacteriilor.

Conservantul antimicrobian trebuie să reducă numărul inițial de fungi cu un factor de cel puțin 10^2 pe mililitru sau pe gram în decurs de 14 zile de la inoculare; după acest interval de timp nu este admisă creșterea numărului de fungi.

Pentru preparatele farmaceutice lichide administrate pe cale orală, conservantul antimicrobian trebuie să reducă numărul inițial de bacterii cu un factor de cel puțin 10^2 pe mililitru în decurs de 7 zile de la inoculare; după acest interval de timp nu este admisă creșterea numărului de bacterii.

Numărul inițial de fungi pe mililitru nu trebuie să crească nici în intervalul de 14 zile de la inoculare și nici după acest interval.

IX.F.5. ACTIVITATEA MICROBIOLOGICĂ A ANTIBIOTICELOR

Determinarea activității microbiologice a antibioticelor prin metoda difuzimetrică se bazează pe compararea zonelor de inhibiție ale creșterii unui microorganism-test, produse de concentrații cunoscute dintr-un antibiotic-standard, cu zonele de inhibiție produse de concentrații presupuse egale ale antibioticului de analizat.

Activitatea microbiologică a antibioticelor se exprimă în unități internaționale sau în micrograme pe miligram antibiotic de analizat.

Prepararea soluțiilor-standard (stoc și diluții de lucru) și a soluțiilor-probă (stoc și diluții de lucru).

Soluția-standard stoc se prepară prin dizolvarea unei mase cunoscute de antibiotic-standard (în prealabil uscat, dacă este necesar) în 100 ml solvent, conform prevederilor din tabelul IV.

Diluții-standard de lucru. Din soluția-standard stoc se prepară, înainte de folosire, două diluții-standard de lucru de concentrațiile prevăzute în tabelul IV. La preparare se folosesc solvenții prevăzuți în tabelul IV.

Soluția-probă stoc se prepară prin dizolvarea unei mase din antibioticul de analizat egală cu masa antibioticului-standard în 100 ml solvent, conform prevederilor din tabelul IV.

Diluții-probă de lucru. Din soluția-probă stoc se prepară, înainte de folosire, două diluții-probă de lucru de concentrații presupuse egale cu concentrațiile diluțiilor-standard de lucru. La preparare se folosesc solvenții prevăzuți în tabelul IV.

Timpul de conservare al soluțiilor-stoc (standard și probă) este prevăzut în tabelul IV.

Microorganisme-test. Se folosesc microorganisme-test în formă vegetativă sau în formă sporulată.

În cazul microorganismelor-test în formă vegetativă se lucrează cu o tulpină incubată la termostat la 35 — 37 °C timp de 18 — 20 h, dispersată, imediat înainte de folosire, sub formă de suspensie, în apă sterilă sau în clorură de sodiu-soluție izotonică (R) sterilă.

În cazul microorganismelor-test în formă sporulată (de ex. *Bacillus subtilis*) se lucrează cu o suspensie-stoc de spori care se prepară după o anumită tehnică.

Microorganismul-test *Bacillus subtilis* (NCTC 2589 și ATCC 6633) se păstrează pe mediul nr. V prevăzut în tabelul II. Se efectuează treceri, timp de 3 zile, procedând în felul următor: în prima zi se efectuează trecerea acestei tulpini într-o eprubetă cu mediul nr. V și se incubează la

30 — 37 °C timp de 18 — 20 h. În zilele a doua și a treia se efectuează treceri, urmate de incubație în condiții identice cu cele descrise anterior, din coloniile obținute în ziua precedentă. În continuare, timp de alte 3 zile se procedează în felul următor: în prima zi, din coloniile obținute în ultima eprubetă se efectuează trecerea în plăci Petri cu mediul nr. V și se incubează la 30 — 37 °C timp de 18 — 20 h. În zilele a doua și a treia se efectuează treceri, urmate de incubație în condiții identice cu cele descrise anterior, din coloniile obținute în ziua precedentă. Din coloniile caracteristice obținute în a treia zi se efectuează treceri în eprubete cu mediul nr. V și se incubează la 30 — 37 °C timp de 18 — 20 h. În fiecare eprubetă care prezintă o creștere abundentă se adaugă 5 — 6 ml apă sterilă în care se omogenizează cultura. Suspensia din fiecare eprubetă este folosită pentru însămînțarea unei plăci Roux cu mediul nr. II prevăzut în tabelul I. Plăcile Roux se incubează la 30 — 37 °C timp de 5 — 7 zile, după care se efectuează un control microscopic pe un frotiu colorat Gram. Dacă frotiul studiat conține 80 — 90% spori se procedează la recoltarea sporilor în modul următor: în placa Roux se introduc 15 — 25 ml apă sterilă și câteva perle de sticlă și se agită. Suspensia de spori astfel obținută se colectează într-un flacon care se încălzește la 65 — 70 °C timp de 30 min. Se spală apoi suspensia de spori de trei ori cu apă sterilă, prin centrifugare la

Tabelul I

MEDII DE CULTURĂ FOLOSITE PENTRU ÎNTREȚINEREA TULPINILOR DE MICROORGANISME-TEST, PENTRU OBTINEREA SUSPENSIEI-STOC DE SPORI ȘI PENTRU TRECERI ZILNICE

Componente	Medii de cultură		
	I	II	III
Peptonă (R)	10 g	10 g	20 g
Clorură de sodiu (R)	5 g	5 g	—
Sulfat de magneziu (R)	—	0,12 g	—
Glucoză monohidrat (R)	1 g	2 g	10 g
Agar pulbere (R)	15 g	15 g	25 g
Extract de drojdie (R)	3 g	—	—
Extract de carne (R)	1,5 g	—	—
Apă	pină la 1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml
pH după sterilizare	6,8—7,0	6,8—7,0	5,8—6,0

Tabelul II
MEDII DE CULTURĂ FOLOSITE PENTRU DETERMINAREA ACTIVITĂȚII MICROBIOLOGICE A ANTIBIOTICELOR

Componente	Medii de cultură								
	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Peptonă (R)	—	10 g	6 g	15 g	6 g	10 g	10 g	6 g	5 g
Extract de drojdie (R)	—	—	3 g	—	3 g	5 g	—	3 g	—
Extract de carne (R)	—	3 g	1,5 g	—	—	3 g	—	1,5 g	—
(sau macerat de carne)	—	1 000 ml	36 ml	—	—	1 000 ml	—	—	—
Hidrolizat pancreatic de caseină (R)	—	—	—	—	4 g	—	—	4 g	15 g
Acid glutamic (R)	—	—	—	0,1 g	—	—	—	—	—
Dihidrogen ofosfat de potasiu (R)	—	—	—	0,5 g	—	—	—	—	2,5 g
Hidrogenofosfat de dipotasiu (R)	—	—	—	1 g	—	—	—	—	—
Clorură de sodiu (R)	—	5 g	—	5 g	—	10 g	1,5 g	—	5 g
Glucoză monohidrat (R)	—	—	—	5 g	1 g	10 g	40 g	1 g	2,5 g
Agar (R)	20 g	15 g	15 g	15 g	15 g	25 g	25 g	15 g	20 g
Apă pină la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml
pH după sterilizare	6,5—7,0	7,6—7,8	7,8—8,0	7,0	7,6—7,8	6,0—6,2	5,6—5,8	6,6—6,8	7,0—7,2

Tabelul III

SOLUȚII-TAMPON STERILE

Componente	Soluție-tampon			
	pH 4,5	pH 6,0	pH 7,0	pH 8,0
Hidrogenofosfat de dipotasiu (R) (K ₂ HPO ₄)	—	2,0 g	—	16,73 g
Hidrogenofosfat de disodiu (R) (Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O)	—	—	7,13 g	—
Dihidrogenofosfat de potasiu (R) (KH ₂ PO ₄)	13,6 g	8,0 g	3,63 g	0,523 g
Apă pină la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

3 500 rot/min. Suspensia de spori se încălzește din nou la 65 — 70 °C timp de 30 min.

Suspensia-stoc de spori astfel obținută se conservă la 4 °C timp de cel mult 6 luni.

Stabilirea concentrației suspensiilor de microorganisme-test în microorganisme-test pe mililitru se efectuează turbidimetric, comparativ cu un etalon a cărui opacitate corespunde la 10⁹ microorganisme-test pe mililitru.

La determinarea activității microbiologice a antibioticelor se folosesc suspensii de microorganisme-test de anumite concentrații, obținute prin diluție din suspensiile de concentrația 10⁹ microorganisme-test pe mililitru, atât pentru forma vegetativă cât și pentru forma sporulată.

Pentru întreținerea tulpinilor de microorganisme-test se folosesc mediile de cultură prevăzute în tabelul IV (cu formula de preparare prevăzută în tabelul I). Pentru unele microorganisme-test care nu figurează în tabelul IV se poate folosi ca mediu de întreținere mediul nr. 1 de la „Contaminare microbială” (IX.F.3.).

Pentru microorganismele-test în formă vegetativă se efectuează treceri zilnice pe mediu prevăzut în tabelul IV.

Prepararea mediilor de cultură. Mediile de cultură folosite pentru determinarea activității microbiologice a antibioticelor sînt prevăzute în tabelul II. pH-ul mediilor de cultură se ajustează astfel încît după sterilizare să se obțină valorile prevăzute în tabelul II.

Tehnica de lucru. Se topește mediul de cultură prevăzut în tabelul IV pentru a forma stratul inferior al mediului de cultură folosit pentru determinarea activității microbiologice a antibioticelor. Cîte 15 ml din mediul de cultură topit se introduc în plăci Petri sterile cu diametrul interior de 100 mm și cu înălțimea peretelui de 20 mm, așezate pe o suprafață perfect orizontală, și mediul de cultură se lasă să se solidifice.

Tabelul IV

DETERMINAREA ACTIVITĂȚII MICROBIOLOGICE A ANTIBIOTICELOR

Antibiotic de analizat	Microorganism-test	Medii de cultură pentru:	Medii de cultură pentru determinarea activității microbiologice a antibioticelor:	Concentrația suspensiei de microorganisme-test (în microorganisme-test pe mililitru)	Antibiotic-standard	Soluții pentru prepararea soluțiilor-stoc (standard și probă)		Soluții pentru prepararea diluțiilor de lucru (standard și probă)		Concentrația diluțiilor de lucru (standard și probă) (în microorganisme sau unități internaționale pe mililitru)
						strat superior (s)	strat inferior (i)	tampon fosfat pH 7,0	tampon fosfat pH 7,0	
Ampicilinum natrium	Micrococcus luteus ATCC 9341	I - A I - C	IV - I XI - s	10 ⁷	Ampicilinum natrium	3 zile	10 μg; 20 μg	3 zile	10 μg; 20 μg	10 U.I.; 2 U.I.
	Micrococcus luteus ATCC 9341	I - A I - C	IV - I XI - s	10 ⁷	Ampicilinum trihidricum	3 zile	10 μg; 20 μg	3 zile	10 μg; 20 μg	1 U.I.; 2 U.I.
	Staphylococcus aureus ATCC 6588P	I - A I - C	IV - I V - s	10 ⁷	Benzylpenicilinum kalcium	3 zile	1 U.I.; 2 U.I.	3 zile	1 U.I.; 2 U.I.	1 U.I.; 2 U.I.
	Staphylococcus aureus ATCC 6588P	I - A I - C	IV - I V - s	10 ⁷	Benzylpenicilinum natrium	3 zile	1 U.I.; 2 U.I.	3 zile	1 U.I.; 2 U.I.	1 U.I.; 2 U.I.

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Carbencillinum natrium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	I - A I - C	IV - I V - s	10 ⁷	<i>Carbencillinum natrium</i>	tampon fosfat pH 7,0	tampon fosfat pH 7,0	5 zile	1 µg; 2 µg
<i>Cefalotinum natrium</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Cefalotinum natrium</i>	tampon fosfat pH 6,0	tampon fosfat pH 6,0	5 zile	0,5 µg; 1 µg
<i>Chloramphenicolum</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Chloramphenicolum</i>	apă la fierbere sau metanol	tampon fosfat pH 6,0	30 zile	25 µg; 50 µg
<i>Cloxacillinum natrium</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Cloxacillinum natrium</i>	tampon fosfat pH 6,0	tampon fosfat pH 6,0	7 zile	0,5 µg; 1 µg
<i>Colistimethatum natrium</i>	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	I - A I - C	IV - I VII - s	10 ⁷	<i>Colistimethatum natrium</i>	tampon fosfat pH 6,0	tampon fosfat pH 6,0	10 zile	5 000 U.I.; 10 000 U.I.
<i>Colistini sulfas</i>	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	I - A I - C	IV - I VII - s	10 ⁷	<i>Colistini sulfas</i>	tampon fosfat pH 6,0	tampon fosfat pH 6,0	10 zile	5 000 U.I.; 10 000 U.I.
<i>Doxycyclini hydrochloridum</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Doxycyclini hydrochloridum</i>	tampon fosfat pH 4,5	tampon fosfat pH 4,5	15 zile	1 U.I.; 2 U.I.
<i>Erythromycini lactobionas</i>	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	I - A I - C	IV - I XI - s	10 ⁷	<i>Erythromycini lactobionas</i>	metanol	tampon fosfat pH 8,0	14 zile	10 µg; 20 µg
<i>Erythromycini propionas</i>	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	I - A I - C	IV - I XI - s	10 ⁷	<i>Erythromycini propionas</i>	metanol	tampon fosfat pH 8,0	14 zile	10 µg; 20 µg
<i>Erythromycini ethylsuccinas</i>	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	I - A I - C	IV - I XI - s	10 ⁷	<i>Erythromycini ethylsuccinas</i>	metanol	tampon fosfat pH 8,0	14 zile	10 µg; 20 µg
<i>Gentamicini sulfas</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Gentamicini sulfas</i>	tampon fosfat pH 8,0	tampon fosfat pH 8,0	30 zile	25 µg; 50 µg
<i>Griseofulvinum</i>	<i>Mycosporum gypseum</i> ATCC 14683	III - A	X - s	10 ⁷	<i>Griseofulvinum</i>	dimetil-formamidă	tampon fosfat pH 6,0	30 zile	25 µg; 50 µg

<i>Kanamycini sulfas</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Kanamycini sulfas</i>	tampon fosfat pH 8,0	tampon fosfat pH 8,0	21 zile	25 µg; 50 µg
<i>Neomycini sulfas</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Neomycini sulfas</i>	tampon fosfat pH 8,0	tampon fosfat pH 8,0	14 zile	25 U.I.; 50 U.I.
<i>Nystatinum</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	III - A	IX - s	10 ⁷	<i>Nystatinum</i>	dimetil-formamidă	tampon fosfat pH 6,0	1 zi	50 U.I.; 100 U.I.
<i>Oxacillinum natrium</i>	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Oxacillinum natrium</i>	tampon fosfat pH 7,0	tampon fosfat pH 7,0	3 zile	1 µg; 2 µg
<i>Oxytetracyclini hydrochloridum</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Oxytetracyclini hydrochloridum</i>	acid clorhidric 0,1 mol/l	tampon fosfat pH 4,5	15 zile	1 U.I.; 2 U.I.
<i>Phenoxymethylpenicillinum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	I - A I - C	IV - I V - s	10 ⁷	<i>Phenoxymethylpenicillinum</i>	metanol	tampon fosfat pH 7,0	5 zile	1 U.I.; 2 U.I.
<i>Polymyxini B sulfas</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	I - A I - C	IV - I XII - s	10 ⁷	<i>Polymyxini B sulfas</i>	tampon fosfat pH 6,0	tampon fosfat pH 6,0	5 zile	250 U.I.; 500 U.I.
<i>Rifampicinum</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Rifampicinum</i>	metanol	tampon fosfat pH 7,0	7 zile	0,5 µg; 1 µg
<i>Streptomycini sulfas</i>	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Streptomycini sulfas</i>	tampon fosfat pH 8,0	tampon fosfat pH 8,0	30 zile	5 U.I.; 10 U.I.
<i>Tetracyclinum</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Tetracyclinum</i>	tampon fosfat pH 4,5	tampon fosfat pH 4,5	15 zile	1 U.I.; 2 U.I.
<i>Tetracyclini hydrochloridum</i>	<i>Bacillus subtilis</i> NCTC 2589	I - A II - B	IV - I VII - s	10 ⁸	<i>Tetracyclini hydrochloridum</i>	tampon fosfat pH 4,5	tampon fosfat pH 4,5	15 zile	1 U.I.; 2 U.I.

În mediul de cultură prevăzut în tabelul IV pentru a forma stratul superior al mediului de cultură folosit pentru determinarea activității microbiologice a antibioticelor, topit și răcit la 50 °C, în cazul suspensiei de microorganisme-test în formă vegetativă sau răcit la 60 °C, în cazul suspensiei de microorganisme-test în formă sporulată, se introduce 1 ml suspensie de microorganisme-test pentru 100 ml mediu de cultură și se amestecă pentru omogenizare. Concentrațiile suspensiilor de microorganisme-test (în microorganisme-test pe mililitru), obținute prin diluție, conform prevederilor anterioare, necesare însămînțării, sînt prevăzute în tabelul IV. 5 ml mediu de cultură însămînțat se aduc peste stratul inferior de mediu de cultură solidificat în plăcile Petri, astfel încît să se formeze un strat superior uniform ca grosime. După solidificarea stratului superior se așază pe suprafața acestuia, la o distanță de aproximativ 28 mm de centrul plăcii Petri și la o distanță egală unul față de celălalt, patru cilindri din oțel inoxidabil sau din alt material adecvat (sticlă sau porțelan), cu diametrul interior de 7 mm și cu înălțimea de 10 mm.

Se efectuează cîte trei cîntăriri atît din antibioticul-standard cît și din antibioticul de analizat. Din fiecare cîntărire se prepară soluțiile-stoc (standard și probă) și diluțiile de lucru (standard și probă), conform prevederilor anterioare. Pentru fiecare din cele două diluții-standard de lucru și cele două diluții-probă de lucru efectuate din aceeași cîntărire se folosesc cîte șase plăci Petri. Diluțiile de lucru (standard și probă) se introduc în cei patru cilindri din fiecare din plăcile Petri, după cum urmează: în primele șase plăci Petri, în doi din cilindri se introduc cîte 0,4 ml din prima diluție-standard de lucru și în ceilalți doi cilindri cîte 0,4 ml din prima diluție-probă de lucru; în celelalte șase plăci Petri se procedează în mod identic cu cea de-a doua diluție de lucru (standard și probă).

Plăcile Petri se închid, se incubează la termostat la 35 — 37 °C timp de 18 h și se măsoară diametrul zonelor de inhibiție a creșterii microorganismelor-test, produse atît de diluțiile-standard de lucru cît și de diluțiile-probă de lucru. Determinarea se efectuează cu o precizie de 0,1 mm, folosind un instrument adecvat de măsurare.

Interpretarea rezultatelor. Se calculează media aritmetică a diametrelor zonelor de inhibiție pentru fiecare diluție de lucru (standard și probă) și se procedează conform prevederilor de la „Evaluarea statistică a determinărilor biologice — Calculul activității biologice prin evaluare indirectă — Metode bazate pe răspunsuri gradate“ (IX.F.16.).

Proba de analizat este corespunzătoare dacă activitatea microbiologică a acesteia este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110,0% față de activitatea microbiologică a antibioticului-standard.

Limitele fudiciale de eroare sînt cuprinse între 80,0% și 125,0%.

Observații. La determinarea activității microbiologice a antibioticelor din preparatele farmaceutice lichide se folosește soluția ca atare sau diluată la o concentrație presupusă egală cu concentrația soluției-standard stoc respective. Din celelalte preparate farmaceutice, antibioticul se extrage cu un solvent adecvat și se prepară o soluție, de o concentrație presupusă egală

cu concentrația soluției-standard stoc respective, cu ajutorul soluțiilor-tampon sterile prevăzute în tabelul III.

Activitatea microbiologică a antibioticelor se mai poate determina și prin metoda turbidimetrică.

IX.F.6. IDENTIFICAREA PROTEINELOR SERICE PRIN TEHNICA DUBLEI DIFUZIUNI ÎN GEL

Metoda se bazează pe reacția imunologică de precipitare dintre o proteină serică umană și un antiser specific.

Tehnica de lucru. Pe lame de sticlă degresate se aplică agar-gel (R) topit, într-un strat cu o grosime de 2 — 3 mm. După solidificarea acestuia, prin aspirare cu ajutorul unui tub perforator cu diametrul de aproximativ 2 mm se practică godeuri dispuse în rozetă, la distanțe de aproximativ 3 mm între ele. Dacă nu se prevede altfel, în godeul central al rozetei se introduce cu ajutorul unei pipete efilate soluția proteică de analizat, iar în celelalte godeuri se introduc diverse antiseruri (antiser uman, antiser porcine, antiser bovine etc.). Lamele se țin la incubat, la temperatura camerei, timp de 4 — 24 h, într-o atmosferă umedă.

În cazul proteinei umane, rezultatul determinării este pozitiv dacă apare o linie de precipitare între godeul care conține antiserul uman și godeul din care a difuzat proteina de analizat.

În cazul antiserurilor heterospesifice, rezultatul determinării trebuie să fie negativ.

IX.F.7.1. ACTIVITATEA ENZIMATICĂ A CHIMOTRIPSINEI

Determinarea activității enzimatică a chimotripsinei se bazează pe hidroliza esterului etilic al clorhidratului de L-tirozină (TEE—HCl) de către chimotripsină, la pH 6,2 — 6,3 și la temperatura de 25 °C și titrarea ionilor de hidrogen eliberați cu hidroxid de sodiu.

Unitatea de chimotripsină — UCHT^(TEE—HCl) — este masa enzimei care, în condiții standard, hidrolizează un milimol de substrat pe minut.

Prepararea substratului. Se dizolvă 0,6142 g ester etilic al clorhidratului de L-tirozină (R) și 1,461 g clorură de sodiu (R) în 50 ml apă, se adaugă 2,5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, se agită și se completează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. Soluția se prepară înainte de folosire.

Tehnica de lucru. Într-un flacon de 100 ml cu pereții dubli, se introduc 40,0 ml substrat și se conectează la un ultratermostat, la 25 ± 0,1 °C. Cînd temperatura conținutului din flacon ajunge la 25 ± 0,1 °C se ajustează pH-ul soluției la 6,2 — 6,3 cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se agită cu ajutorul unui agitator electromagnetic. Se adaugă 1,0 ml chimotripsină 0,05% m/V în apă și se pune în funcțiune un cronometru. Variația pH-ului, datorată grupărilor carboxil eliberate de substrat în urma acțiunii

hidrolitice a chimotripsinei, este corectată în permanență cu hidroxid de sodiu 0,02 mol/l astfel încât pH-ul să fie 6,2 — 6,3. Titrarea durează 5 min și este luată în considerare atunci când se folosesc 0,9 — 1,1 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l pe minut. Pentru dozare sînt necesare trei determinări, folosindu-se în calcul valoarea medie a rezultatelor obținute.

Activitatea enzimatică a chimotripsinei se calculează conform formulei:

$$\text{UCHT}^{(\text{TEE}-\text{HCI})}/\text{mg} = \frac{V \cdot n}{m}$$

în care:

V = volumul de hidroxid de sodiu 0,02 mol/l folosit pe minut la titrare (în mililitri);

n = 0,02 (cantitatea grupărilor carboxil neutralizate de 1 ml hidroxid de sodiu 0,02 mol/l, în milimoli);

m = masa chimotripsinei luate în lucru (în miligrame).

IX.F.7.2. ACTIVITATEA ENZIMATICĂ A PANCREATINEI

Pentru a stabili activitatea enzimatică a pancreatinei se efectuează următoarele determinări:

I. *Activitatea amilolitică.* Metoda se bazează pe hidroliza amidonului solubil de către amilaza pancreatică, la pH 6,8, la temperatura de 25 °C și în prezența clorurii de sodiu și titrarea iodometrică în mediu alcalin a grupărilor reducătoare formate.

Unitatea amilazică, conform prevederilor Federației Internaționale Farmaceutice (UA^{PIP}), este masa enzimei care, în condiții standard, hidrolizează amidonul solubil cu o viteză inițială care determină eliberarea unui microechivalent de grupare glucozidică pe minut.

Prepararea substratului. 10,00 g amidon solubil (R), uscat la 120 °C timp de 4 h, se suspendă în 50 ml apă. Suspensia se toarnă peste 800 ml apă la fierbere și, după spălarea cantitativă a flaconului cu 50 ml apă, se aduce din nou la fierbere, sub agitare continuă. Se răcește la 20 °C, se aduce cantitativ într-un balon cotate, se completează cu apă la 1 000 ml și se filtrează. Se prepară înainte de folosire.

Soluție de pancreatină. 0,1 g pancreatină, cîntărite la balanța analitică, se triturează într-un mojar cu tampon fosfat pH 6,8 (0,067 mol/l) (R), la temperatura camerei, timp de 30 min. Amestecul se aduce cantitativ într-un balon cotate și se completează cu tampon fosfat pH 6,8 (0,067 mol/l) (R) la 100 ml. Activitatea amilolitică a acestei soluții trebuie să fie de cel mult 20 UA^{PIP}/ml. În caz contrar, soluția de pancreatină se diluează cu tampon fosfat pH 6,8 (0,067 mol/l) (R). Soluția de pancreatină luată în lucru se prepară înainte de folosire.

Tehnica de lucru. Într-un flacon de 250 ml se introduc 25,0 ml substrat, 10 ml tampon fosfat pH 6,8 (0,2 mol/l) (R) și 1 ml clorură de sodiu (R) 0,2 mol/l. Flaconul se introduce într-o baie de apă termostată la 25 ± 0,1 °C. Când temperatura conținutului din flacon ajunge la 25 °C

se adaugă 1,0 ml soluție de pancreatină și se pune în funcțiune un cronometru. Flaconul se agită bine și exact după 10 min de la adăugarea soluției de pancreatină se întrerupe reacția prin adăugarea, sub agitare continuă, a 2 ml acid clorhidric 1 mol/l, apoi se adaugă 10,0 ml iod 0,05 mol/l și, imediat, 45 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. Flaconul se ține la întuneric timp de 15 min, se adaugă 4 ml acid sulfuric 200 g/l (R) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor obținută în aceleași condiții, cu deosebire că acidul clorhidric 1 mol/l se adaugă peste substrat la timpul zero și imediat se adaugă soluția de pancreatină și ceilalți reactivi.

Pentru dozare sînt necesare trei determinări, folosindu-se în calcul valoarea medie a rezultatelor obținute.

Activitatea amilolitică a pancreatinei se calculează conform formulei:

$$\text{UA}^{\text{PIP}}/\text{mg} = \frac{5(V_1 - V)}{[1 - 0,03(V_1 - V)]m}$$

în care:

V = volumul de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

V₁ = volumul de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l folosit la titrarea probei-martor (în mililitri);

m = masa pancreatinei luate în lucru (în miligrame).

II. *Activitatea lipolitică.* Metoda se bazează pe hidroliza trigliceridelor dintr-o emulsie de ulei de floarea-soarelui de către lipaza pancreatică, la pH 9,0 și la temperatura de 37 °C și titrarea cu hidroxid de sodiu a acizilor grași eliberați.

Unitatea lipazică, conform prevederilor Federației Internaționale Farmaceutice (UL^{PIP}), este masa enzimei care, în condiții standard, hidrolizează uleiul vegetal, astfel încît determină eliberarea unui microechivalent de grupări carboxil pe minut.

Prepararea substratului. 10,0 ml ulei de floarea-soarelui neutralizat (R) se amestecă într-un omogenizator cu 90 ml gumă arabică (R) 100 g/l. Procedul se repetă de cinci ori pentru a se obține o emulsie omogenă și stabilă. Se conservă la 0 — 5 °C timp de cel mult 15 zile.

Soluție de pancreatină. 0,1 g pancreatină, cîntărite la balanța analitică, se triturează într-un mojar, timp de 10 min, cu 10 ml apă răcită la 5 °C. Amestecul se aduce cantitativ într-un balon cotate și se completează cu apă răcită la 5 °C, la 100 ml. Activitatea lipolitică a acestei soluții trebuie să fie de aproximativ 6 UL^{PIP}/ml (la titrare trebuie să se folosească între 0,4 ml și 0,8 ml hidroxid de sodiu 0,01 mol/l pe minut). În caz contrar, soluția de pancreatină se diluează cu apă răcită la 5 °C sau se cîntărește o masă mai mare de pancreatină pentru a obține o soluție mai concentrată. Soluția de pancreatină luată în lucru se prepară înainte de folosire.

Tehnica de lucru. Într-un flacon cu pereții dubli, conectat la un ultra-termostat, la temperatura de 37 ± 0,1 °C se introduc 5,0 ml substrat, 4 ml tampon tris (hidroximetil)aminometan-clorură de sodiu (R) și 1 ml tauro-

colat de sodiu 80 g/l. (R) Amestecul se diluează cu apă la un volum total de 14 ml. pH-ul se ajustează la 9,0 cu hidroxid de sodiu 0,05 mol/l și se adaugă 1,0 ml suspensie de pancreatină. pH-ul se menține constant (9,0) prin adăos de hidroxid de sodiu 0,01 mol/l, sub agitare continuă, folosind un pH-metru. Titrarea se întrerupe după 5 min.

Pentru dozare sînt necesare trei determinări, folosindu-se în calcul valoarea medie a rezultatelor obținute.

Activitatea lipolitică a pancreatinei se calculează conform formulei:

$$UL^{FIP}/mg = \frac{10 \cdot V}{f_m}$$

în care:

V = volumul de hidroxid de sodiu 0,01 mol/l folosit pe minut la titrare (în mililitri);

m = masa pancreatinei luate în lucru (în miligrame).

III. *Activitatea proteolitică.* Metoda se bazează pe hidroliza cazeinei de către pancreatină, la pH 7,5 și la temperatura de 35 °C și dozarea spectrofotometrică la 280 nm a peptidelor eliberate.

Unitatea proteazică, conform prevederilor Federației Internaționale Farmaceutice (UP^{FIP}), este masa enzimei care, în condiții standard, eliberează pe minut peptide a căror absorbantă la 280 nm este egală cu absorbanta unui micromol de L-tirozină.

Prepararea substratului. La 1,250 g cazeină (R) se adaugă 60 ml apă și 10 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se agită ușor, cu ajutorul unui agitator magnetic, pînă la dizolvare (aproximativ 1 h). pH-ul soluției se ajustează la 8,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l sau cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotat. Soluția se prepară înainte de folosire.

Soluție de pancreatină. 0,1 g pancreatină, cîntărite la balanța analitică, se triturează într-un mojar, timp de 15 min, cu 30 ml clorură de calciu (R) 0,02 mol/l cu pH 6,0–6,2. Amestecul se aduce cantitativ într-un balon cotat și se completează cu același solvent la 100 ml. Soluția se prepară înainte de folosire.

Soluție de enterokinază. 25,0 mg enterokinază (R) se dizolvă în 25 ml clorură de calciu (R) 0,02 mol/l cu pH 6,0–6,2, într-un balon cotat. Soluția se prepară înainte de folosire.

Soluție de L-tirozină. 60,4 mg L-tirozină (R) se dizolvă în 1 000 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, într-un balon cotat (soluția conține 0,1812 mg L-tirozină sau 1 μmol L-tirozină în 3 ml soluție). Se determină absorbanta soluției de L-tirozină la 280 nm.

Activarea enzimei. 5,0 ml soluție de pancreatină se amestecă cu 5,0 ml soluție de enterokinază și se ține la termostat la 35 °C timp de 90 min. Se diluează cu tampon borat pH 7,5 (R) pînă cînd absorbantele soluțiilor-probă de la „Tehnica de lucru”, determinate la 280 nm, sînt cuprinse între 0,15 și 0,60.

Tehnica de lucru. În șase eprubete (trei eprubete-martor și trei eprubete-probă) se introduc cîte 2,0 ml substrat și 2 ml tampon borat pH 7,5 (R).

Eprubetele se țin în baia de apă, la 35 ± 0,1 °C, timp de 5 min. În eprubetele-martor se adaugă cîte 5 ml acid tricloracetic (R) 50 g/l și se agită energetic. În cele șase eprubete se introduce, la intervale de 30 s și sub agitare, cîte 1,0 ml soluție de enzimă activată. Exact după 30 min, ținînd seama de ordinea de adăugare a soluției de enzimă activată, se introduc în eprubetele-probă cîte 5 ml acid tricloracetic (R) 50 g/l și se agită bine. Eprubetele se scot din baie și se țin la temperatura camerei, timp de 20 min, apoi se filtrează printr-un filtru din hîrtie Schleicher-Schüll nr. 589 sau Whatman nr. 2. Se determină absorbantele soluțiilor-probă și a soluțiilor-martor filtrate, la 280 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 3 ml tampon borat pH 7,5 (R), 2 ml apă și 5 ml acid tricloracetic (R) 50 g/l.

Activitatea proteolitică a pancreatinei se calculează conform formulei:

$$UP^{FIP}/mg = \frac{A_p - A_m}{A_t \cdot m \cdot 100} \cdot 11$$

în care:

A_p = absorbanta medie a soluțiilor-probă;

A_m = absorbanta medie a soluțiilor-martor;

A_t = absorbanta soluției de L-tirozină;

m = masa pancreatinei luate în lucru (în miligrame).

IX.F.7.3. ACTIVITATEA ENZIMATICĂ A PEPSINEI

Determinarea activității enzimatice a pepsinei se poate efectua prin una din următoarele metode:

Metoda A. Se bazează pe hidroliza hemoglobinei de către pepsină, la pH 1,8–2,0 și la temperatura de 35,5 °C și dozarea spectrofotometrică a produșilor eliberați la 280 nm.

Unitatea de pepsină — UP^(Hb) — este masa enzimei care, în condiții standard, eliberează într-un minut produși a căror absorbantă la 280 nm este egală cu absorbanta unui milimol de L-tirozină.

Prepararea substratului. 2,000 g hemoglobină denaturată după Anson (R) se triturează într-un mojar cu 20–30 ml acid clorhidric (R) 0,06 mol/l. Amestecul se aduce cantitativ într-un balon cotat, se ajustează pH-ul la 1,8 cu acid clorhidric 0,1 mol/l și se completează cu acid clorhidric (R) 0,06 mol/l la 100 ml. Se centrifughează la 4 000 rot/min timp de 15 min. Se prepară înainte de folosire.

Soluție de pepsină. 0,2 g pepsină, cîntărite la balanța analitică, se triturează cu apă într-un mojar timp de 15 min. Amestecul se aduce cantitativ într-un balon cotat și se completează cu apă la 100 ml. Soluția se prepară înainte de folosire.

Soluție de L-tirozină. 60,4 mg L-tirozină (R) se dizolvă în 1 000 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, într-un balon cotat (soluția conține 0,1812 mg L-tirozină sau 1 μmol L-tirozină în 3 ml soluție). Soluția se prepară înainte de folosire.

Curba-etalon a soluției de L-tirozină. Din soluția de L-tirozină care conține 1 $\mu\text{mol}/3$ ml se prepară o serie de soluții, prin diluare cu acid clorhidric 0,1 mol/l, conform următorului tabel:

Soluție de L-tirozină 1 $\mu\text{mol}/$ 3 ml (în mililitri)	Acid clorhidric 0,1 mol/l (în mililitri)	Concentrația soluției diluate de L-tirozină (în micromoli pe mililitru)
4,0	6,0	0,133
5,0	5,0	0,167
6,0	4,0	0,200
8,0	2,0	0,267
10,0	—	0,333

Se trasează curba-etalon a L-tirozinei prin determinarea absorbanțelor soluțiilor diluate, la 280 nm.

Tehnica de lucru. În cinci flacoane de 50 ml se introduc câte 5,0 ml substrat. În două flacoane (flacoane-martor) se adaugă câte 10 ml acid tricloracetic (R) 50 g/l. Cele cinci flacoane se țin într-o baie de apă termostată la $35,5 \pm 0,1$ °C timp de 5 min. Se introduce în fiecare flacon, la intervale de 30 s și sub agitare, câte 1,0 ml soluție de pepsină. Exact după 10 min, ținând seamă de ordinea de adăugare a soluției de pepsină, se introduc în trei flacoane (flacoane-probă) câte 10 ml acid tricloracetic (R) 50 g/l. Flacoanele se scot din baie, se agită bine și se țin la temperatura camerei timp de 10 min. Se filtrează printr-un filtru din hârtie Schleicher-Schüll nr. 589 sau Whatman nr. 2. Se determină absorbanta soluțiilor-probă și a soluțiilor-martor filtrate, la 280 nm, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 5 ml acid clorhidric (R) 0,06 mol/l, 10 ml acid tricloracetic (R) 50 g/l și 1 ml apă.

Absorbanta medie a celor trei soluții-probă trebuie să fie cuprinsă între 0,10 și 0,35. Din absorbanta medie a soluțiilor-probă se scade absorbanta medie a soluțiilor-martor. Cu ajutorul curbei-etalon de L-tirozină se determină concentrația în micromoli pe mililitru soluție.

Activitatea enzimatică a pepsinei se calculează conform formulei:

$$UP^{(Hb)}/100 \text{ mg} = \frac{P \cdot 16}{100 \cdot m}$$

în care:

P = micromoli de L-tirozină pe mililitru soluție-probă;

m = masa pepsinei luate în lucru (în miligrame);

16 = volumul total al amestecului (în mililitri).

Metoda B. Se bazează pe hidroliza albușului de ou de către pepsină.

Activitatea enzimatică a pepsinei se exprimă în grame albuș de ou hidrolizat, în condiții standard, de un gram de pepsină.

Tehnica de lucru. Două ouă proaspete de găină (cu o vechime de cel mult 7 zile) se fierb timp de 10 min și se răcesc; albușul se separă și se presează prin sita IV. Albușul mărunțit se presează între hîrtii de filtru pînă cînd nu mai lasă urme umede.

50,0 mg pepsină se dizolvă în 100 ml amestec format din 2,5 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și 97,5 ml apă, se încălzește la 45 — 50 °C, se adaugă 10 g albuș, cîntărite la balanța analitică, și se ține la 45 — 50 °C timp de 2 h, agitînd din 15 în 15 min. Lichidul se decantează, iar albușul nehidrolizat se centrifughează. Reziduul se presează ușor între hîrtii de filtru pînă cînd nu mai lasă urme umede și se cîntărește la balanța analitică.

Masa albușului de ou hidrolizat (în grame) rezultă din diferența dintre masa albușului de ou luat în lucru și masa albușului de ou nehidrolizat (reziduul).

IX.F.7.4. ACTIVITATEA ENZIMATICĂ A TRIPSINEI

Determinarea activității enzimatice a tripsinei se poate efectua prin una din următoarele metode:

Metoda A. Se bazează pe hidroliza esterului etilic al clorhidratului de N- α -benzoil-L-arginină (BAEE-HCl) de către tripsină, la pH 8,0 și la temperatura de 25 °C, și titrarea cu hidroxid de sodiu a ionilor de hidrogen eliberați.

Unitatea de tripsină — $UT^{(BAEE)}$ — este masa enzimei care, în condiții standard, hidrolizează un micromol de substrat pe minut.

Prepararea substratului. 0,634 g ester etilic al clorhidratului de N- α -benzoil-L-arginină (R) se dizolvă în tampon borat pH 8,0 (R) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat (0,0185 mol/l).

Soluție de tripsină. Se prepară o soluție în apă care conține tripsină 1 mg/ml [cel puțin 27 $UT^{(BAEE)}/\text{ml}$]. Soluția se diluează înainte de folosire, astfel încît 0,3 — 0,5 ml soluție diluată să scindeze substratul, astfel încît la titrare să se folosească, pe minut, 0,2 — 0,4 ml hidroxid de sodiu (R) 0,013 mol/l.

Tehnica de lucru. Într-un flacon cu pereții dubli, acoperit cu un dop de cauciuc prevăzut cu cinci orificii (două pentru electrozi, unul pentru biuretă, unul pentru introducerea unui curent de nitrogen și unul pentru introducerea reactivilor) se introduc 15,0 ml substrat. În flacon se barbotează un curent de nitrogen, cu un debit potrivit pentru îndepărtarea dioxidului de carbon aflat deasupra soluției. Flaconul se conectează la un ultratermostat și soluția se agită cu un agitator electromagnetic. Cînd temperatura conținutului din flacon ajunge la $25 \pm 0,1$ °C, soluția se ajustează la pH 8,0 cu hidroxid de sodiu 0,01 mol/l sau cu hidroxid de sodiu 0,001 mol/l. Se adaugă 0,3 — 0,5 ml soluție diluată de tripsină și imediat se pune în funcțiune un cronometru. Variația pH-ului, datorată grupărilor carboxil eliberate de substrat în urma acțiunii hidrolitice a tripsinei, este corectată în permanență

cu hidroxid de sodiu (R) 0,013 mol/l, astfel încît pH-ul să fie 8,0. Titrarea durează exact 7 min.

Pentru o dozare sînt necesare trei determinări, folosindu-se în calcul valoarea medie a rezultatelor obținute.

Activitatea enzimatică a tripsinei se calculează conform formulei:

$$UT^{(BAEE)}/mg = \frac{V \cdot n}{m}$$

în care:

V = volumul de hidroxid de sodiu (R) 0,013 mol/l folosit pe minut la titrare (în mililitri);

n = 13 (cantitatea grupărilor carboxil neutralizate de 1 ml hidroxid de sodiu R 0,013 mol/l, în micromoli);

m = masa tripsinei luate în lucru (în miligrame).

Metoda B (Metoda Anson). Se bazează pe hidroliza hemoglobinei de către tripsină, în condiții standard, și dozarea colorimetrică a produșilor eliberați, exprimați în L-tirozină.

Unitatea Anson (U Anson) reprezintă masa tripsinei care, în condiții standard, eliberează pe minut produși de scindare ai hemoglobinei, a căror absorbanta la 720 nm este egală cu absorbanta unui milimol de L-tirozină.

Prepararea substratului. 2,300 g hemoglobină (R) se dizolvă, prin triturare, în 10,0 ml apă, se adaugă 8,0 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l, 36,0 g uree (R), 72,0 ml apă și se țin la 25 °C timp de 40 min. Se adaugă 10,0 ml dihidrogenofosfat de potasiu (R) 1 mol/l, 14,0 g uree (R) și se filtrează; pH-ul final se ajustează la 7,5. Se prepară înainte de folosire.

Soluția de bază de L-tirozină conține $8 \cdot 10^{-4}$ mmol L-tirozină/5 ml.

Se dizolvă 0,2896 g L-tirozină (R) în 1 000 ml acid clorhidric (R) 0,2 mol/l, într-un balon cotate. La 10,0 ml din această soluție se adaugă 0,5 ml formaldehidă (R) și se completează cu acid clorhidric (R) 0,2 mol/l la 100 ml, într-un balon cotate. Soluția se prepară înainte de folosire.

Soluție de tripsină. 1,000 g tripsină se dizolvă în 1 000 ml apă, într-un balon cotate. 10,0 ml din această soluție se diluează cu apă la 100 ml, într-un balon cotate. Soluția se prepară imediat înainte de folosire.

Tehnica de lucru. Un amestec de 5,0 ml substrat și 1,0 ml soluție de tripsină se aduce la temperatura de 25 °C și se menține la această temperatură exact 10 min, într-un pahar de laborator de 50 ml. Se adaugă 10 ml acid tricloracetic (R) 490 g/l, se lasă în repaus la temperatura camerei timp de 30 min și se filtrează (probă).

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor obținută astfel: 10 ml acid tricloracetic (R) 490 g/l și 5,0 ml substrat se amestecă bine, astfel încît să precipite întreaga masă de hemoglobină (R). Se adaugă 1,0 ml soluție de tripsină, se amestecă, se lasă în repaus timp de 30 min și se filtrează (martor).

În două flacoane de 50 ml se introduc câte 5,0 ml din filtratele de la probă și martor, se adaugă câte 10 ml hidroxid de sodiu 0,5 mol/l și câte 3 ml reactiv Folin-Ciocalteu diluat (R), picătură cu picătură, sub continuă

agitare și în același ritm (soluția-probă și soluția-martor). După 5 min se determină absorbanta soluției-probă la 720 nm, folosind ca lichid de compensare apa.

În paralel, se prepară soluția-etalon de L-tirozină din 5,0 ml soluție de bază de L-tirozină, 10 ml hidroxid de sodiu 0,5 mol/l și 3 ml reactiv Folin-Ciocalteu diluat (R) adăugat în aceleași condiții. Se determină absorbanta soluției obținute la 720 nm, folosind ca lichid de compensare apa.

Activitatea enzimatică a tripsinei se calculează conform formulei:

$$U \text{ Anson/g} = \frac{A_p \cdot 1,28 \cdot 20}{A_e}$$

în care:

A_p = absorbanta soluției-probă;

A_e = absorbanta soluției-etalon de L-tirozină.

IX.F.8. ACTIVITATEA VASOPRESOARE

Determinarea activității vasopresoare se bazează pe punerea în evidență a creșterii presiunii arteriale la șobolan produsă de proba de analizat comparativ cu creșterea presiunii arteriale produsă de un standard.

Standard: hipofiză posterioară-pulbere (e.n.).

Soluție-standard. Hipofiza posterioară-pulbere (e.n.) se cîntărește la balanța analitică, se adaugă volumul necesar de acid acetic (R) 2,5 g/l, astfel încît să se obțină o concentrație de 2 U.I. vasopresină/ml. Amestecul se încălzește pe baia de apă timp de 5 min, sub agitare, se răcește la un curent de apă și se filtrează. Se conservă la 0 — 5 °C timp de cel mult 3 luni.

Prin diluarea acestei soluții cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R), înainte de folosire, se obține o soluție care conține 0,1 U.I. vasopresină/ml.

Prepararea soluției-probă. Din proba de analizat se prepară, prin diluare cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R), înainte de folosire, o soluție cu o concentrație presupusă de 0,1 U.I. vasopresină/ml.

Tehnica de lucru. Se folosește un șobolan mascul, cu masa corporală de 275 — 325 g, anesteziat prin administrarea subcutanată a 0,7 ml/100 g masă corporală dintr-o soluție de uretan (R) 250 g/l. După 45 min, animalul este fixat pe o masă de operație termostată la 32 — 33 °C. Se pregătește pentru canulare vena femurală sau o venă caudală. Prin canula venei se injectează câte 0,2 ml/100 g masă corporală dintr-o soluție de heparină sodică (R) care conține 1 000 U.I./ml. Pielea gîtului se incizează pe linia mediană, se îndepărtează mușchii și se disecă în profunzime pachetul vasculo-nervos al gîtului, izolînd artera carotidă. Se introduce canula carotidiană, care se racordează la un manometru cu mercur, cu diametrul interior de 1 — 2 mm, prin intermediul unui tub care conține clorură de sodiu-soluție izotonică (R). Se pot folosi și alte dispozitive pentru înregistrarea presiunii arteriale.

În timpul determinării trebuie evitată introducerea de aer în vasele sanguine.

Toate soluțiile se injectează prin canula din venă cu ajutorul unor seringi cu gradații de 0,01 ml. După fiecare administrare a soluției, canula se spală cu 0,1 ml clorură de sodiu-soluție izotonică (R). Pentru a evita oscilațiile de presiune, datorate volumelor de lichid injectate, se poate administra animalului o substanță ganglioplegică. În acest caz, presiunea arterială de bază scade la aproximativ 50 mmHg.

Se stabilesc, prin tatonări, două doze din soluția-standard care să provoace creșteri ale presiunii arteriale între 25 și 50 mmHg (de ex. doze între 6 și 10 miliunități). Raportul dintre doza mică și doza mare este determinat de sensibilitatea animalului. Se alege două doze ale soluției-probă, păstrându-se același raport între doza mică și doza mare, ca și raportul stabilit pentru dozele din soluția-standard, astfel încât efectele obținute cu acestea să fie cât mai apropiate de efectele obținute cu soluția-standard. Dozele se injectează la intervale de 6 — 10 min, grupându-se câte două administrări din soluția-standard și două administrări din soluția-probă, în cadrul unei serii de patru administrări.

În cadrul fiecărei serii, ordinea administrării celor patru doze trebuie să fie diferită. Se administrează în total 4 — 5 serii (16 — 20 injecții).

Calculul rezultatelor. Creșterile de presiune arterială, exprimate în milimetri coloană de mercur, sînt folosite la calculul activității vasopresoare conform prevederilor de la „Evaluarea statistică a determinărilor biologice — Calculul activității biologice prin evaluare indirectă — Metode bazate pe răspunsuri gradate“ (IX.F.16).

IX.F.9. IMPURITĂȚI HIPOTENSIVE

Determinarea se bazează pe compararea scăderii presiunii arteriale la animale de experiență produsă după administrarea unui preparat injectabil cu scăderea presiunii arteriale produsă de o soluție-standard de histamină.

Standard: diclorhidrat de histamină (s.r.).

Soluție-standard. 16,5 mg diclorhidrat de histamină (s.r.) se dizolvă în apă proaspăt distilată și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Se obține o soluție cu o concentrație de 100 μg histamină bază pe mililitru. Prin diluarea acestei soluții cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R), înainte de folosire, se obține o soluție-standard care conține echivalentul a 0,10 μg histamină bază pe mililitru.

Soluție-probă. Se prepară conform prevederilor din monografia respectivă, folosind ca solvent clorură de sodiu-soluție izotonică (R), dacă nu se prevede altfel. Soluția se prepară înainte de folosire.

Tehnica de lucru. Se folosesc pisici adulte, de ambele sexe, sănătoase, cu masa corporală de 2 — 3 kg; femelele nu trebuie să fie în perioada de gestație sau de alăptare. Animalele se anesteziază profund cu o substanță anestezică cu efect prelungit și care nu modifică reglarea presiunii arteriale (de ex. uretan, fenobarbital sodic). În timpul determinării, temperatura anima-

lului trebuie menținută în limite fiziologice. Se descoperă artera carotidă comună în care se introduce o canulă cu soluție anticoagulantă, pusă în legătură cu un dispozitiv care permite înscrierea continuă a presiunii arteriale. Toate soluțiile se administrează intravenos printr-o canulă introdusă în vena femurală. Respirația artificială este facultativă; pentru a evita obstrucția căilor respiratorii se poate monta o canulă traheală. Pentru efectuarea determinării, presiunea arterială a animalului trebuie să fie de cel puțin 13,33 kPa (100 mmHg).

Pentru verificarea sensibilității animalului la histamină se injectează din soluția-standard: 0,05, 0,10 și 0,15 μg histamină bază pe kilogram masă corporală. Dacă răspunsul hipotensiv la aceste trei doze este progresiv (în raport cu doza) se mai administrează încă de două ori câte 0,10 μg histamină bază pe kilogram masă corporală. Răspunsul la aceste două doze trebuie să fie aproximativ egal și de cel puțin 2,7 kPa (20 mmHg). Dacă aceste condiții nu sînt îndeplinite, seria injectărilor anterioare se repetă. Animalul poate fi folosit la efectuarea determinării numai cînd răspunsurile la dozele progresive de soluție-standard sînt net diferite, crescînd în raport cu doza și cînd răspunsurile la doza de 0,10 μg histamină bază pe kilogram masă corporală îndeplinesc condițiile prevăzute anterior.

După fiecare injecție se administrează, pentru spălarea canulei, 0,5 ml clorură de sodiu-soluție izotonică (R).

Administrările se efectuează la intervale regulate, de cel puțin 5 min și la cel puțin 1 min, după ce presiunea arterială revine la nivelul dinainte de injecția precedentă. Injecțiile se efectuează cu un debit de 0,1 ml/s.

Același animal poate fi folosit pentru analiza mai multor probe, cu condiția ca răspunsurile la 0,10 μg histamină bază pe kilogram masă corporală să rămîină aproximativ constante.

Soluția-probă se administrează de două ori succesiv, fiind precedată și urmată de administrarea dozei de 0,10 μg histamină bază pe kilogram masă corporală.

Interpretarea rezultatelor. Proba de analizat este corespunzătoare dacă media răspunsurilor obținute cu soluția-probă este mai mică decît media răspunsurilor obținute cu doza de 0,10 μg histamină bază pe kilogram masă corporală. În caz contrar, se repetă pe același animal seria de administrări a soluției-standard și a soluției-probă. Dacă după repetare media tuturor răspunsurilor hipotensive obținute cu soluția-probă depășește media tuturor răspunsurilor obținute cu doza de 0,10 μg histamină bază pe kilogram masă corporală, determinarea se repetă pe un alt animal, în aceleași condiții, administrînd același număr de injecții. Se calculează media tuturor răspunsurilor obținute la cele două animale pentru soluția-probă și pentru doza de 0,10 μg histamină bază pe kilogram masă corporală. Proba de analizat este corespunzătoare dacă media răspunsurilor hipotensive obținute cu soluția-probă este mai mică decît media răspunsurilor obținute cu soluția-standard și dacă nu mai mult de jumătate din răspunsurile individuale obținute cu soluția-probă depășesc media răspunsurilor obținute cu 0,10 μg histamină bază pe kilogram masă corporală.

IX.F.10. IMPURITĂȚI PIROGENE

Controlul impurităților pirogene se bazează pe urmărirea temperaturii rectale a iepurilor, după administrarea intravenoasă a soluției de analizat, pentru decelarea prezenței unor eventuale impurități cu efect hipertermizant.

Materiale necesare :

Termometre electrice pentru iepuri, cu o sensibilitate de $0,1^{\circ}\text{C}$ sau termometre maximale, cărora li s-a determinat timpul necesar pentru a atinge temperatura maximă. În cursul unei determinări, termometrele maximale sau piesele corespunzătoare ale termometrelor electrice sînt introduse în rect întotdeauna la aceeași adîncime (6 — 8 cm), pentru un animal dat.

Cutii de conținție care imobilizează animalele într-o poziție de repaus și permit scurgerea urinei eliminate în timpul determinării.

Seringi, ace, canule și sticlărie depirogenată. Înaintea depirogenării, seringile, acele și canulele se spală cu detergenți; sticlăria se spală cu soluție sulfo-cromică. După spălare se clătesc repetat cu un jet puternic de apă potabilă, apoi cu apă pentru preparate injectabile.

Seringile, acele și canulele se depirogenează prin căldură uscată (la 250°C timp de 30 min sau la 180°C timp de 2 h) sau cu vapori de apă sub presiune (la 135°C timp de 1 h).

Sticlăria se depirogenează prin căldură uscată (la 250°C timp de 30 min sau la 180°C timp de 2 h).

Animale de experiență : iepuri de casă, sănătoși, de ambele sexe (femelele nu trebuie să fie în perioada de gestație), cu masa corporală de 1,8 — 2,8 kg.

Animalele sînt menținute în cuști individuale, la temperatura ambiantă de $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, primind un regim alimentar normal și constant. Trebuie evitate excitațiile exterioare. Este obligatorie o perioadă de cel puțin 7 zile pentru acomodarea animalelor la aceste condiții. Iepurii sînt cîntăriți în prima și ultima zi a perioadei de acomodare. Se elimină animalele bolnave și cele care au pierdut mai mult de 200 g din masa corporală. În ultima zi a perioadei de acomodare se începe proba de control termic, care se efectuează zilnic, la aceleași ore, timp de 3 zile. În fiecare zi se măsoară temperatura rectală de trei ori la intervale de 2 h; prima citire a temperaturii se efectuează la 1 h după introducerea animalelor în cutiile de conținție. În a treia zi a perioadei de control termic se testează reactivitatea termică a animalelor prin administrarea intravenoasă a 1 ml pe kilogram masă corporală ribonucleinat de sodiu-soluție (R).

Pentru controlul impurităților pirogene se admit numai animalele care răspund la testarea reactivității termice cu o modificare individuală maximă de temperatură cuprinsă între $+0,75^{\circ}\text{C}$ și $+1,5^{\circ}\text{C}$.

Dacă animalele folosite pentru controlul impurităților pirogene nu au mai fost folosite în ultimele două săptămîni, se efectuează înaintea determinării impurităților pirogene o nouă probă de control termic care constă în măsurarea temperaturii rectale de trei ori la intervale de 2 h, timp de 1 — 3 zile.

Animalele folosite la un produs care a fost găsit pirogen trebuie lăsate în repaus timp de 3 săptămîni, apoi se efectuează o nouă probă de control termic și pot fi folosite numai pentru produse diferite de acela care a determinat reacția termică.

Animalele nu sînt folosite pentru controlul impurităților pirogene mai des decît o dată la 72 h. Același animal nu poate fi folosit la mai mult de opt probe de pirogenitate.

La controlul impurităților pirogene nu pot fi folosite :

— animale care prezintă scăderi ale masei corporale mai mari de 200 g în ultima săptămîină;

— animale a căror temperatură inițială nu este cuprinsă între $38,8^{\circ}\text{C}$ și $39,8^{\circ}\text{C}$, în cazul măsurării temperaturii cu termometrul și între $38,0^{\circ}\text{C}$ și $39,8^{\circ}\text{C}$, în cazul folosirii unor instrumente de măsură care rămîn introduse în rect pe tot timpul determinării;

— animale care în timpul controlului termic sau înainte de administrarea probei de analizat prezintă variații de temperatură mai mari de $0,2^{\circ}\text{C}$, în cursul aceleiași zile, sau mai mari de $0,5^{\circ}\text{C}$ în zile diferite;

— animale care au făcut parte dintr-un lot folosit la o determinare în care media pe lot a creșterilor maxime de temperatură a fost de $1,2^{\circ}\text{C}$ sau mai mult;

— animale care au fost folosite la controlul impurităților pirogene dintr-un produs antigenic;

— animale bolnave.

Tehnica de lucru. Controlul impurităților pirogene se efectuează pe trei iepuri, dacă nu se prevede altfel, într-o încăpere liniștită, a cărei temperatură nu trebuie să difere cu mai mult de 3°C față de încăperile de cazare. Animalele se cîntăresc înainte de efectuarea determinării. În fiecare lot de trei iepuri, diferența masei corporale între animale nu trebuie să fie mai mare de 300 g și diferența între temperaturile lor inițiale nu trebuie să fie mai mare de 1°C . Este preferabil să se ridice hrana animalelor cu 12 h înaintea determinării, lăsîndu-li-se apa. Animalele se introduc în cutiile de conținție cu cel puțin 1 h înaintea înregistrării primei temperaturi de control. Înaintea administrării soluției de analizat se iau două temperaturi de control: prima cu 30 — 40 min înaintea administrării, a doua imediat înaintea administrării; media lor constituie temperatura inițială. Administrarea se efectuează intravenos în vena marginală a urechii, dacă nu se prevede altfel. Viteza de injectare trebuie să fie de cel mult 5 ml/min. Pentru volume care depășesc 5 ml pe kilogram masă corporală, soluțiile administrate trebuie să aibă temperatura cuprinsă între 20°C și 38°C .

În monografia respectivă sînt prevăzute: concentrația soluției, volumul administrat pe kilogram masă corporală și calea de administrare. Dacă produsul nu este prevăzut în farmacopee, doza pe kilogram masă corporală este o zecime din doza terapeutică administrată o dată la om, iar volumul administrat nu trebuie să depășească 20 ml pe kilogram masă corporală. Dizolvarea sau diluarea produselor de analizat se efectuează cu apă pentru preparate injectabile, dacă nu se prevede altfel.

După administrare, iepurii se mențin în aceleași condiții timp de 3 h; măsurarea temperaturii se efectuează de patru ori, la intervale de 45 min, dacă nu se prevede altfel.

Interpretarea rezultatelor. Proba de analizat este considerată corespunzătoare dacă suma modificărilor individuale maxime de temperatură ale celor trei animale din lot nu depășește 1,15 °C; dacă această valoare depășește 2,65 °C, proba este respinsă; dacă valoarea este cuprinsă între 1,15 °C și 2,65 °C, determinarea se repetă pe alte trei animale nelucrate care îndeplinesc condițiile pentru controlul impurităților pirogene, iar interpretarea rezultatelor se efectuează conform prevederilor din tabelul I.

Dacă se obține din nou o valoare cuprinsă între aceea la care proba poate fi admisă și aceea la care proba trebuie respinsă, determinarea se repetă, în condițiile prevăzute anterior, până se ajunge la un total de cel mult 12 animale.

Pentru apa pentru preparate injectabile, soluția izotonică de clorură de sodiu și pentru orice soluții injectabile care depășesc 20 ml într-o singură administrare la om, interpretarea rezultatelor, respectând toate celelalte condiții specificate în monografie, se efectuează conform prevederilor din tabelul II, completat astfel: proba se repetă și în cazul în care cel puțin o treime din animalele din lot prezintă o modificare maximă de temperatură de 0,6 °C sau mai mult, iar pe 12 iepuri, proba este respinsă, dacă mai mult de trei iepuri prezintă modificări maxime de temperatură de 0,6 °C sau mai mult.

Pentru probele la care există prevederi speciale, controlul impurităților pirogene se efectuează conform acelor prevederi.

Dacă la cel mult o treime din numărul animalelor se înregistrează scăderi de temperatură până la 0,2 °C, valoarea cea mai mare se adună ca valoare pozitivă. Dacă mai mult de o treime din numărul animalelor testate au scăderi de temperatură până la 0,2 °C sau o treime ori mai mult din numărul de animale au scăderi de temperatură peste 0,2 °C, determinarea se consideră nulă.

Dacă prin repetarea determinării se obțin aceleași rezultate, proba de analizat se consideră necorespunzătoare.

Prevederile prezentei monografii nu se aplică produselor care provoacă în mod specific scăderea sau ridicarea temperaturii.

Tabelul I se folosește în cazul soluțiilor la care nu se depășesc 20 ml, într-o singură administrare la om.

Tabelul I

Rînd	Număr de iepuri	Proba de analizat este considerată corespunzătoare dacă suma creșterilor maxime de temperatură nu depășește:	Proba de analizat este considerată necorespunzătoare dacă suma creșterilor maxime de temperatură depășește:
A	3	1,15 °C	2,65 °C
B	6	2,80 °C	4,30 °C
C	9	4,45 °C	5,95 °C
D	12	6,60 °C	6,60 °C

Tabelul II se folosește în cazul soluțiilor la care se depășesc 20 ml, într-o singură administrare la om.

Tabelul II

Rînd	Număr de iepuri	Proba de analizat este considerată corespunzătoare dacă suma creșterilor maxime de temperatură nu depășește:	Proba de analizat este considerată necorespunzătoare dacă suma creșterilor maxime de temperatură depășește:
A	3	1,15 °C	2,65 °C
B	6	2,70 °C	4,00 °C
C	9	4,05 °C	4,70 °C
D	12	5,40 °C	5,40 °C

Explicarea tabelelor. Rîndul A = numărul de iepuri pe care s-a efectuat inițial determinarea și valorile sumei modificărilor maxime de temperatură pentru care proba de analizat este admisă sau respinsă;

Rîndul B = numărul de iepuri folosiți inițial (trei) plus numărul de iepuri folosiți la prima repetare a determinării (trei) și valorile pentru care proba de analizat este admisă sau respinsă și care se obțin prin însumarea modificărilor maxime de temperatură înregistrate la cele șase animale folosite;

Rîndul C = valorile care trebuie obținute la a doua repetare a determinării;

Rîndul D = valorile care corespund ultimei repetări admise a determinării.

Observație. Ribonucleinatul de sodiu-soluție (R) trebuie să corespundă la testul de antigenitate.

La șase cobai masculi, sănătoși, cu masa corporală de aproximativ 350 g, se injectează intraperitoneal, pentru sensibilizare, de trei ori, la interval de 48 h, câte 0,5 ml ribonucleinat de sodiu-soluție (R). După 21 de zile de la administrarea primei doze sensibilizatoare se administrează intravenos fiecărui cobai câte 0,5 ml din aceeași soluție. Cobaii sînt ținuți sub observație în primele 30 min după administrarea intravenoasă, fiind examinați din nou după 24 h.

Animalele nu trebuie să prezinte nici un simptom de anafilaxie.

IX.F.11. IMPURITĂȚI TOXICE

Determinarea impurităților toxice se efectuează pe șoareci albi, sănătoși, cu masa corporală de 18 – 22 g.

Animale de experiență. Șoarecii de ambele sexe (femelele nu trebuie să fie în perioada de gestație) sînt menținuți 3 – 5 zile înaintea determinării în încăperi cu o temperatură de 22 – 26 °C și la un regim alimentar constant, echilibrat, cu acces liber la hrană și apă. Animalele sînt cîntărite în fiecare din ultimele 3 zile înaintea determinării și sînt luate în lucru numai

acele animale care în acest interval nu au prezentat scăderi ale masei corporale.

Tehnica de lucru. Proba luată în lucru se dizolvă în apă sterilă sau în solventul specificat în monografie, în concentrația prevăzută în monografia respectivă.

Dacă nu se prevede altfel, se administrează intravenos, la cinci șoareci, câte 0,5 ml soluție-probă, într-un interval de 5 — 10 s, cu un debit constant; animalele se țin sub observație timp de 24 h.

Interpretarea rezultatelor. Proba de analizat este corespunzătoare dacă nici un animal nu prezintă fenomene toxice (convulsii, pareze) imediat după injectare și dacă toate animalele supraviețuiesc pînă la sfîrșitul perioadei de observație. În caz contrar, determinarea se repetă o dată sau de mai multe ori, pe loturi de cel puțin cinci animale nefolosite, cu o masă corporală de 19 — 21 g, pregătite conform prevederilor anterioare. Numărul total al animalelor folosite pentru o probă de analizat (determinare inițială și repetări) este de cel mult 30. După repetare, proba de analizat este corespunzătoare dacă cel mult 10% din numărul total al animalelor prezintă fenomene toxice sau mor.

IX.F.12. DOZAREA BIOLOGICĂ A HEPARINEI

Dozarea biologică a heparinei se bazează pe proprietatea acesteia de a prelungi „in vitro” timpul de coagulare al sîngelui.

Standard: heparină sodică (e.n.).

Soluție-standard. Se cîntărește la balanța analitică heparină sodică (e.n.) necesară obținerii unei soluții care să conțină 10 U.I. heparină/ml în tricrezol (R) 3 g/l. Se conservă la 0 — 5 °C timp de cel mult 6 luni.

Prin diluarea acestei soluții cu apă, înainte de folosire, se obțin următoarele soluții necesare pentru determinare:

soluția I (S_1) conține 1,28 U.I. heparină/ml;

soluția II (S_2) conține 1,60 U.I. heparină/ml;

soluția III (S_3) conține 2,00 U.I. heparină/ml.

Soluție-probă. Din proba de analizat se prepară prin diluare cu apă, înainte de folosire, o soluție cu o concentrație presupusă de 10 U.I. heparină/ml. Din această soluție se prepară, prin diluare cu apă, trei soluții (P_1 , P_2 și P_3), care trebuie să aibă aceleași concentrații cu acelea ale soluțiilor-standard diluate.

Recoltarea sîngelui. Se recoltează 100 ml sînge de bovine într-un flacon de sticlă cu gît larg și dop rodat care conține 25 ml sulfat de sodiu anhidru (R) 7 g/l.

Extract de creier cu activitate tromboplastinică. Creierul proaspăt de bovine, recoltat imediat după sacrificarea animalului, se curăță de vase și țesut conjunctiv, se taie în bucăți mici, se introduce într-un vas cu gît larg și se adaugă un volum aproximativ dublu de acetonă (R). Se agită și se îndepărtează acetona. Se triturează 30 g din țesutul prelucrat cu câte 75 ml acetonă (R), în repetate rînduri, pînă cînd după filtrarea ace-

tonei se obține o pulbere practic uscată. Pulberea se ține la termostat la 37 °C, pînă la îndepărtarea urmelor de acetonă (aproximativ 2 h). La 1,5 g pulbere se adaugă 60 ml apă, se încălzește la 50 °C timp de 15 min, sub agitare, se centrifughează la 1 500 rot/min timp de 2 min și extractul apos obținut se filtrează.

Tehnica de lucru. În șase eprubete de hemoliză identice, cu diametrul interior de 10 — 12 mm, se introduce câte 1,0 ml din soluțiile-standard și din soluțiile-probă, diluate (respectiv S_1 , S_2 , S_3 , P_1 , P_2 , P_3). În fiecare eprubetă se adaugă un volum din extractul apos de creier (aproximativ 0,2 ml), astfel încît cel mai lung timp de coagulare să fie cuprins între 9 și 12 min. Se adaugă câte 1,0 ml sînge bine omogenizat și conținutul eprubetelor se amestecă prin ușoară răsturnare, evitîndu-se formarea de bule de aer. Se urmărește apariția modificării fluidității sîngelui, înclinînd lent eprubetele la un unghi de aproximativ 30°, la intervale de timp adecvate. Pentru fiecare diluție se stabilește timpul din momentul adăugării sîngelui pînă la formarea unui cheag care aderă de fundul eprubetei, cînd aceasta este răsturnată lent. Momentul coagulării poate fi apreciat cu o eroare de cel mult 15 s. În acest scop, din momentul cînd se observă modificarea fluidității sîngelui, intervalul dintre examinări trebuie scurtat. Trebuie evitată ruperea cheagului. Dacă în una din eprubete cheagul s-a rupt ca urmare a unei răsturnări premature, determinarea se anulează.

Pentru dozare sînt obligatorii cel puțin patru determinări cu fiecare din cele șase diluții.

Calculul rezultatelor. Rezultatele obținute sînt prelucrate cu ajutorul metodelor statistice bazate pe relația liniară dintre logaritmul timpului de coagulare și logaritmul concentrației de heparină, conform prevederilor de la „Evaluarea statistică a determinărilor biologice — Calculul activității biologice prin evaluare indirectă — Metode bazate pe răspunsuri gradate” (IX.F.16).

IX.F.13. DOZAREA BIOLOGICĂ A INSULINEI

Dozarea biologică a insulinei se bazează pe proprietatea acesteia de a provoca hipoglicemie la iepuri.

Standard: insulină (e.n.).

Soluție-standard. Se cîntărește la balanța analitică insulină (e.n.) necesară obținerii unei soluții cu o concentrație de 40 U.I. insulină/ml. Se dizolvă în volumul necesar de clorură de sodiu-soluție izotonică (R) care conține 0,1% V/V tricrezol (R) și care este ajustată la pH 2,5 — 3,5 cu acid clorhidric 1 mol/l. Se conservă la 0 — 5 °C timp de cel mult 6 luni.

Prin diluarea acestei soluții, înainte de folosire, cu același amestec de solvenți se obțin următoarele soluții necesare pentru determinare:

soluția I (S_1) conține 1 U.I. insulină/ml;

soluția II (S_2) conține 2 U.I. insulină/ml.

Soluție-probă. Din proba de analizat se obține, prin diluare cu același amestec de solvenți folosit la prepararea soluției-standard, o soluție cu o concentrație presupusă de 1 U.I. insulină/ml (P_1) și o soluție cu o concentrație presupusă de 2 U.I. insulină/ml (P_2).

Animale de experiență. Se folosesc iepuri sănătoși, de ambele sexe, din aceeași crescătorie (femelele nu trebuie să fie în perioada de gestație), cu masa corporală de 1 800 — 3 000 g și care nu au prezentat în ultimele 7 zile scăderi ale masei corporale. Pentru o determinare animalele trebuie să aibă masa corporală cât mai uniformă, astfel încât diferența dintre ele să nu fie mai mare de 200 g. Animalele se țin în cuști individuale, la un regim alimentar constant, cu acces liber la apă, timp de 7 zile înainte de determinare și pe toată perioada determinării. Temperatura la care se țin animalele trebuie să fie de $22 \pm 3^\circ\text{C}$.

Dozele administrate. Fiecărui animal i se injectează 0,25 ml pe kilogram masă corporală din soluția S_1 , respectiv P_1 și 0,25 ml pe kilogram masă corporală din soluția S_2 și respectiv P_2 , după testul dublu încrucișat, conform prevederilor din tabelul I.

Tabelul I

Lot	Injectarea I	Injectarea II
I	S_1	P_2
II	S_2	P_1
III	P_1	S_2
IV	P_2	S_1

Injectarea II se efectuează după un interval de 3 — 6 zile, respectând aceleași condiții de lucru.

Dozele pot varia în funcție de reactivitatea animalelor. Dacă la cel mult o treime din numărul iepurilor se observă convulsii, dozele se micșorează, păstrându-se între doza mare și doza mică același raport (2 : 1).

Tehnica de lucru. Cu 24 h înaintea determinării animalele primesc rația obișnuită de hrană. După 6 h se ridică hrana animalelor, lăsându-li-se numai apa. Nu se iau în lucru animalele care în intervalul de 6 h nu au consumat rația de hrană. În ziua testării, animalele se pun în dispozitive de contenție, unde se țin pe toată perioada determinărilor fără hrană și apă. Pentru a se determina valoarea inițială a glicemiei, de la fiecare iepure se recoltează din vena marginală a urechii câte 0,1 ml sînge. Se iau în lucru cel puțin 24 de animale, a căror glicemie inițială este cuprinsă între 4,99 mmol/l și 6,66 mmol/l. Animalele se împart în patru loturi egale, care conțin cel puțin șase animale pe lot. Se injectează subcutanat cele două doze din soluțiile S_1 și S_2 , precum și din soluțiile P_1 și P_2 , respectiv la cele patru loturi de iepuri, minuind cu grijă animalele pentru a nu se zbate.

După 1 h și respectiv după 2 h și 30 min de la injectare se prelevează de la fiecare iepure câte 0,1 ml sînge și se determină glicemia separat pentru fiecare recoltare, prin una din următoarele metode:

A. Metoda Hagaedorn-Jensen. Se recoltează cu o micropipetă 0,1 ml sînge. Virful pipetei se șterge cu o hîrtie de filtru și sîngele se introduce într-o eprubetă care conține 5 ml sulfat de zinc (R) 4,5 g/l și 1 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l. Pipeta se spală prin aspirarea de trei ori a soluției din eprubetă. Amestecul se ține în baia de apă timp de 3 min, se filtrează prin hîrtia de filtru spălată de câteva ori cu apă încălzită la 70°C și eprubeta se spală de două ori cu câte 3 ml apă încălzită la 70°C , care se adaugă la filtrat. La soluție se adaugă 2 ml hexacianoferat (III) de potasiu (R) 0,005 mol/l, se ține în baia de apă timp de 15 min și se răcește. Se adaugă 3 ml reactiv Hagaedorn-Jensen-soluția II (R), 2 ml acid acetic 30 g/l (R), amidon (I) 10 g/l în clorură de sodiu-soluție saturată (R) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l pînă la decolorare.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor, care nu conține sînge.

Valoarea glicemiei (în milimoli pe litru), corespunzătoare numărului de mililitri de tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l, atît pentru proba cu sînge, cît și pentru proba-martor se citește din tabelul II. Din rezultatul fiecărei probe cu sînge se scade valoarea obținută pentru proba-martor.

Este recomandabil să se lucreze pe probe duble.

Tabelul II

CORESPONDENȚA ÎNTRE VALOAREA GLICEMIEI (ÎN MILIMOLI PE LITRU) ȘI NUMĂRUL DE MILILITRI DE TIOSULFAT DE SODIU 0,005 mol/l FOLOSIT LA TITRARE

Tiosulfat de sodiu 0,005 mol/l (în mililitri)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,0	21,37	21,20	21,03	20,87	20,70	20,54	20,37	20,20	20,04	19,87
0,1	19,70	19,54	19,42	19,31	19,15	19,04	18,93	18,76	18,65	18,48
0,2	18,37	18,26	18,15	18,04	17,93	17,82	17,65	17,54	17,43	17,32
0,3	17,21	17,09	16,98	16,87	16,76	16,65	16,54	16,43	16,32	16,21
0,4	16,10	15,94	15,87	15,76	15,65	15,54	15,43	15,32	15,21	15,10
0,5	14,99	14,87	14,76	14,65	14,54	14,43	14,37	14,26	14,15	14,04
0,6	13,93	13,82	13,71	13,60	13,49	13,38	13,32	13,21	13,10	12,99
0,7	12,88	12,77	12,65	12,54	12,43	12,32	12,27	12,16	12,04	11,93
0,8	11,82	11,71	11,60	11,54	11,43	11,32	11,21	11,10	11,04	10,93
0,9	10,82	10,71	10,60	10,55	10,43	10,32	10,21	10,10	10,05	9,93
1,0	9,82	9,71	9,60	9,49	9,44	9,32	9,21	9,10	9,05	8,94
1,1	8,82	8,71	8,60	8,55	8,44	8,33	8,21	8,10	8,05	7,94
1,2	7,83	7,71	7,66	7,55	7,44	7,33	7,27	7,16	7,05	6,94
1,3	6,88	6,77	6,66	6,60	6,49	6,38	6,27	6,16	6,11	5,99
1,4	5,88	5,77	5,66	5,61	5,49	5,38	5,27	5,16	5,11	5,00
1,5	4,88	4,77	4,66	4,61	4,50	4,38	4,27	4,16	4,11	4,00
1,6	3,89	3,77	3,66	3,61	3,50	3,39	3,27	3,16	3,11	3,00
1,7	2,89	2,78	2,66	2,61	2,50	2,39	2,28	2,16	2,11	2,00
1,8	1,89	1,78	1,72	1,61	1,50	1,39	1,33	1,22	1,11	1,06
1,9	0,94	0,83	0,78	0,67	0,56	0,44	0,39	0,28	0,17	0,11

B. Metoda cu o-toluidină. Metoda se bazează pe formarea unui compus, colorat în verde-albastru, rezultat din conjugarea aldo- și ceto-hexozelor cu o-toluidina.

Soluție-standard de glucoză. 0,1 g glucoză anhidră (R), cîntărite la balanța analitică, se dizolvă în 100 ml acid benzoic (R)-soluție saturată, într-un balon cotat. Se conservă la 0 – 5 °C timp de cel mult 6 luni.

Tehnica de lucru. În două eprubete de centrifugă, probă (P) și standard (S), se introduc următoarele volume (în mililitri):

	P	S
acid tricloracetic (R) 50 g/l sînge soluție-standard de glucoză	1 0,1 —	1 — 0,1

Se amestecă și după un repaus de 5 min se centrifughează la 1 500 rot/min. Din soluțiile centrifugate se introduc în alte două eprubete următoarele volume (în mililitri):

	P	S
supernatant-probă supernatant-standard 0-toluidină-soluție (R)	0,4 — 2	— 0,4 2

Componentele se amestecă, apoi eprubetele se țin în baia de apă timp de 8 min și se răcesc imediat la un curent de apă. După răcire se determină absorbanta soluției-probă și a soluției-standard, folosind ca lichid de compensare o soluție preparată din 0,4 ml acid tricloracetic (R) 50 g/l și 2 ml o-toluidină-soluție (R).

Glicemia se calculează conform formulei:

$$\text{glucoză (mmoli/1 000 ml sînge)} = \frac{A_p}{A_s} \cdot c_s \cdot 0,0555$$

în care:

A_p = absorbanta soluției-probă;

A_s = absorbanta soluției-standard de glucoză;

c_s = concentrația soluției-standard de glucoză (% m/V).

Calculul rezultatelor. Se iau în considerare numai animalele care au putut fi folosite pînă la sfîrșitul experienței (se elimină animalele care fac convulsii). Determinarea este valabilă dacă pînă la sfîrșit au rămas în experiment cel puțin patru animale în fiecare lot.

Pentru fiecare animal se calculează o medie a glicemiilor obținute prin recoltarea sîngelui la 1 h și respectiv la 2 h și 30 min. Rezultatul obținut

se scade, pentru fiecare animal în parte, din valoarea glicemiei inițiale, calculîndu-se astfel valoarea scăderii glicemiei. În continuare, pentru fiecare animal se calculează scăderea procentuală a glicemiei, iar aceste valori finale se folosesc la calculul coeficientului de activitate și al erorii testului, conform prevederilor de la „Evaluarea statistică a determinărilor biologice — Calculul activității biologice prin evaluare indirectă — Metode bazate pe răspunsuri gradate — Dozarea care folosește o dublă încrucișare” (IX.F.16).

IX.F.14. DOZAREA BIOLOGICĂ A OXITOCINEI

Dozarea biologică a oxitocinei se bazează pe proprietatea acesteia de a contracta mușchiul uterin izolat de șobolan sau de a provoca scăderea presiunii arteriale la păsări.

Standard: hipofiză posterioară-pulbere (e.n.).

Dozarea biologică a oxitocinei se poate efectua prin una din următoarele metode:

A. Metoda pe uter de șobolan. Soluție-standard. Se cîntărește la balanța analitică hipofiză posterioară-pulbere (e.n.) necesară obținerii unei suspensii în acid acetic (R) 2,5 g/l, care să conțină 2 U.I. oxitocină/ml. Amestecul se încălzește, sub agitare, pe baia de apă timp de 5 min, într-un balon cu gîtul lung, se răcește la un curent de apă și se filtrează. Se conservă la 0 – 5 °C timp de cel mult 3 luni.

Prin diluarea acestei soluții cu soluție izotonică pentru baia de organ izolat, înainte de folosire, se obțin soluțiile necesare pentru determinare.

Soluție-probă. Din proba de analizat se prepară, prin diluare cu soluție izotonică pentru baia de organ izolat, imediat înainte de folosire, o soluție cu concentrația de 0,2 U.I. oxitocină/ml.

Soluție izotonică pentru baia de organ izolat

Clorură de sodiu (R)	9 g
Clorură de potasiu (R)	0,42 g
Clorură de calciu (R)	0,16 g
Clorură de magneziu (R)	5,3 mg
Hidrogenocarbonat de sodiu (R)	0,5 g
Glucoză anhidră (R)	0,5 g
Apă	pină la 1 000 ml

Clorurile se dizolvă în 500 ml apă, se adaugă hidrogenocarbonatul de sodiu dizolvat în 100 ml apă, apoi glucoza anhidră și se completează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tehnica de lucru. Se folosește un șobolan femel, în diestru, cu masa corporală de 180 – 220 g, care se sacrifică prin sîngerare. Din unul din coarneaule uterine se secționează un fragment de 1 – 2 cm lungime, care se suspendă în soluție izotonică pentru baia de organ izolat încălzită la 32 °C. Fragmentul uterin nu trebuie să prezinte contracții spontane, dar sensibili-

tatea acestuia trebuie să fie păstrată. În soluția din baie se barbotează un amestec de 95% oxigen (R) și 5% dioxid de carbon (R), cu un debit constant, în bule mici. Conracțiile musculare se înscriu pe un kimograf, prin intermediul unei pîrghii foarte sensibile. Înainte de determinare, organul se lasă în repaus în baie pînă la relaxare completă. După fiecare administrare, organul se spală din momentul începerii relaxării pînă la relaxare completă. Sensibilitatea organului se controlează cu doze diferite din soluția-standard, urmărind obținerea de contracții submaximale. După administrări repetate ale unor doze egale din soluția-standard trebuie să se obțină contracții de amplitudine egală. În caz contrar, se înlocuiește fragmentul uterin; acesta se mai înlocuiește și în cazul în care prezintă contracții spontane repetate.

Se stabilesc două doze din soluția-standard care produc efecte submaximale net deosebite între ele, cu amplitudinea cuprinsă între 30% și 70% din contracția maximală.

Proba trebuie astfel diluată încît cele două doze din soluția-probă să determine răspunsuri similare cu cele obținute cu soluția-standard. Raportul dintre dozele soluției-standard și dozele soluției-probă trebuie să fie constant pe toată perioada determinării. Timpul de lucru pe un fragment de organ nu trebuie să depășească 2 h de la montarea acestuia în baie. După stabilirea dozelor, se procedează la determinarea propriu-zisă, administrînd cele două doze din soluția-standard și două doze din soluția-probă, în cadrul unei serii de patru administrări.

Se înregistrează cel puțin patru serii, respectiv 16 administrări.

În cadrul fiecărei serii, ordinea administrării celor patru doze trebuie să fie diferită. Administrările se efectuează la intervale egale, de cel puțin 5 min.

Calculul rezultatelor. Înălțimile contracțiilor uterine exprimate în milimetri sînt folosite la calculul activității oxitocinei, conform prevederilor de la „Evaluarea statistică a determinărilor biologice — Calculul activității biologice prin evaluare indirectă — Metode bazate pe răspunsuri gradate“ (IX.F.16).

B. Metoda prin inserierea presiunii arteriale la pasăre. Soluție-standard. Se prepară conform prevederilor de la metoda A.

Diluțiile necesare pentru determinare se efectuează cu clorură de sodiu-soluție izotoică (R).

Soluție-probă. Din proba de analizat se prepară prin diluare cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R), înainte de folosire, o soluție cu o concentrație presupusă de 0,2 U.I. oxitocină/ml.

Tehnica de lucru. Se folosesc cocoși sau găini de rasă Leghorn, cu masa corporală de 1,8 — 2,4 kg. Pasărea se anesteziază prin injectare i.m. (în mușchiul pectoral) a 2 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție care conține fenobarbital sodic (R) 75 mg/ml (anestezia se poate efectua și cu alte substanțe, astfel alese încît să se obțină o anestezie prelungită și să se mențină constantă presiunea arterială). Pasărea se fixează în decubit lateral pe masa de operație și se îndepărtează penele din zona externă a coapsei pe o suprafață de 4 — 5 cm. Pielea și mușchiul gluteu se secțio-

nează; se disecă artera poplitee în care se introduce o canulă care conține citrat de sodiu (R) 100 g/l cu adaos de heparină sodică (R) 0,3% m/V. Canula arterială se racordează la un manometru cu mercur și se înregistrează presiunea arterială pe un kimograf. În vena crurală se introduce o canulă prin care se administrează soluția-standard și soluția-probă.

Înainte de determinare se controlează sensibilitatea păsării la soluția-standard prin injectarea a 0,5 ml din soluția-standard cu concentrația de 0,2 U.I. oxitocină/ml. Această doză trebuie să producă o scădere a presiunii arteriale de aproximativ 50 mmHg. Dacă pasărea este sensibilă, se aleg două doze din soluția-standard și două doze din soluția-probă, astfel încît doza mare să determine o scădere de aproximativ 40 mmHg, iar doza mică o scădere de cel puțin 20 mmHg. Volumul injectat pentru o administrare trebuie să fie cuprins între 0,15 ml și 0,40 ml, iar intervalele de timp dintre administrări trebuie să fie constante pe toată perioada administrării (3 — 10 min în funcție de revenirea presiunii la nivelul inițial).

Se înregistrează cel puțin cîte patru răspunsuri pentru fiecare din cele două doze din soluția-standard și din soluția-probă, administrate alternativ și în ordine diferită.

Calculul rezultatelor. Se măsoară amplitudinea scăderii presiunii arteriale în milimetri coloană de mercur și se calculează activitatea probei de analizat în funcție de activitatea standardului, conform prevederilor de la „Evaluarea statistică a determinărilor biologice — Calculul activității biologice prin evaluare indirectă — Metode bazate pe răspunsuri gradate“ (IX.F.16).

IX.F.15. DOZAREA BIOLOGICĂ A PREPARATELOR DE DIGITALĂ

Dozarea biologică a preparatelor de digitală se bazează pe determinarea activității cardiotoxice a acestora la cobai, comparativ cu activitatea cardiotoxica a unui standard.

Standard: digitală (pulbere de frunze) (e.n.).

Soluție-standard. Pentru fiecare gram de pulbere-standard de digitală (e.n.), cîntărit la balanța analitică imediat după deschiderea fiolei, se adaugă 10 ml alcool 80°, se agită timp de 24 h, dacă temperatura este de 20 — 30 °C, sau timp de 48 h, dacă temperatura este sub 20 °C, apoi se filtrează. Soluția obținută se conservă în recipiente închise etanș, la întuneric și la o temperatură cuprinsă între -5 °C și +5 °C, timp de cel mult 30 de zile.

În ziua efectuării determinării, 6,0 — 7,5 ml soluție-standard se diluează cu clorură de sodiu-soluție izotonică (R) la 100 ml, într-un balon cotat. Concentrația optimă a soluției diluate se stabilește prin încercări preliminare, astfel încît moartea animalelor, în condițiile experimentale menționate la „Tehnica de lucru“, să se producă între 20 min și 30 min.

Soluție-probă. Frunzele de digitală și comprimatele de digitală aduse la același grad de pulverizare cu digitala (pulbere de frunze) (e.n.) și cu

pulberea titrată de digitală, se prelucrează conform prevederilor de la prepararea soluției-standard, cu deosebirea că se pot folosi, în funcție de rezultatul încercărilor preliminare, mai mult de 7,5 ml soluție extractivă alcoolică pentru a obține 100 ml soluție-probă, fără ca în această soluție concentrația alcoolului să fie mai mare de 10% V/V.

Animale de experiență. Pentru o dozare se folosesc două loturi de cel puțin șase cobai, de același sex (femelele nu trebuie să fie în perioada de gestație), cu masa corporală de 250 — 450 g și care nu au prezentat în ultimele 5 zile scăderi ale masei corporale. Media masei corporale a animalelor din lotul folosit pentru soluția-standard nu trebuie să difere cu mai mult de 10% față de aceea a animalelor din lotul folosit pentru soluția-probă; în cadrul aceluiași lot nu trebuie să fie diferențe ale masei corporale mai mari de 50 g.

Tehnica de lucru. Animalele se anesteziază prin injectarea a 7 ml pe kilogram masă corporală dintr-o soluție de uretan (R) 250 g/l, cu 25 — 30 min înainte de începerea perfuziei. Jumătate din doza de uretan se administrează intraperitoneal și jumătate subcutanat. După instalarea anesteziei, animalul se imobilizează în decubit dorsal și în vena jugulară descoperită se introduce o canulă care se pune în legătură cu un aparat de perfuzie cu un debit constant sau cu o microbiuretă gradată în sutimi de mililitru.

Soluția-standard diluată și soluția-probă, încălzite la 38 °C, trebuie administrate pe tot timpul perfuziei cu un debit de 0,65 ml ± 0,05 ml pe kilogram masă corporală și pe minut. Perfuzia se oprește la încetarea contracțiilor inimii, constatată cu ajutorul unui aparat care redă activitatea electrică a inimii sau prin observare directă, deschizând cutia toracică în momentul în care bătăile inimii devin neregulate și greu perceptibile. Când activitatea inimii a încetat timp de cel puțin 30 s inima se consideră oprită și se notează volumul soluției perfuzate (în mililitri).

Determinarea este valabilă când moartea tuturor animalelor din lotul respectiv se produce între 20 min și 30 min de la începutul perfuziei. În caz contrar, concentrația soluției de perfuzat trebuie modificată.

Calculul rezultatelor. Se efectuează conform prevederilor de la „Evaluarea statistică a determinărilor biologice — Calculul activității biologice prin evaluare directă” (IX.F.16).

IX.F.16. EVALUAREA STATISTICĂ A DETERMINĂRIILOR BIOLOGICE

Determinările biologice folosite pentru controlul medicamentelor pot fi împărțite în două categorii:

- determinări calitative, prin care se demonstrează absența unor impurități (pirogene, toxice, hipotensive);
- determinări cantitative, care stabilesc activitatea unui preparat, în cazurile în care prin metodele chimice sau fizico-chimice nu se pot obține informații adecvate în această direcție.

Determinările biologice cantitative se bazează pe dependența răspunsului de mărimea dozei aplicate. Pentru testare se folosesc animale intacte țesuturi sau organe izolate, culturi de microorganisme etc.

Spre deosebire de determinările fizico-chimice, determinările biologice de activitate prezintă erori mult mai mari, care au cauze multiple. O parte dintre acestea, care depind de vîrsta, sexul, masa corporală, alimentația, modul de întreținere al animalelor, pot fi diminuate fixînd în cadrul procedurilor de testare condiții precise pentru acești parametri. De asemenea, pot fi micșorate erorile sistematice (de ex. diluție, procedeu de administrare), printr-o acuratețe crescută, precum și erorile de înregistrare a rezultatelor, prin alegerea unei metode bazate pe un efect ușor de măsurat. Chiar după reducerea acestor cauze de eroare, mărimea răspunsului la aceeași doză dintr-un preparat poate diferi considerabil de la un animal la altul, datorită variabilității biologice individuale.

Pentru a micșora pe cît posibil efectul variabilității biologice individuale orice determinare biologică a activității trebuie efectuată comparativ cu un standard cu activitate cunoscută, testarea efectuîndu-se pentru ambele preparate concomitent și în condiții asemănătoare. Pe baza datelor obținute se calculează coeficientul de activitate (r) care este raportul dintre activitatea probei de analizat și activitatea standardului respectiv. Activitatea propriu-zisă a probei de analizat se obține înmulțind acest coeficient cu activitatea standardului. Activitatea astfel stabilită trebuie să se încadreze în limitele de toleranță ale activității prevăzute în monografia fiecărui preparat (de ex. pentru comprimate de digitală 0,85 — 1,15 U.I./comprimat).

În afară de încadrarea în limitele de toleranță ale activității, interesează și precizia cu care s-a efectuat testarea, deci este necesar să se calculeze limitele fiduciale ale determinării, pentru a vedea dacă ele se încadrează în prevederile metodei. În caz contrar, rezultatul obținut nu prezintă suficientă încredere și determinarea trebuie continuată pe un număr adițional de cazuri, pînă ce eroarea se situează în limitele admise pentru metoda respectivă.

NOȚIUNI STATISTICE DE BAZĂ

În determinările de activitate se folosește adesea media aritmetică (\bar{x}_a sau \bar{x}).

$$\bar{x} = \frac{\sum_1^n x_i}{n} \quad (1)$$

în care:

$$\sum_1^n x_i = \text{suma tuturor valorilor } x_i \text{ (de la } x_1 \text{ pînă la } x_n \text{);}$$

$$\bar{x} = \text{media aritmetică;}$$

$$n = \text{număr de cazuri;}$$

$$x_i = \text{valorile individuale ale lui } x.$$

Media geometrică a „n” termeni este reprezentată de rădăcina de ordinul n din produsul termenilor :

$$\bar{x}_g = \sqrt[n]{x_1 x_2 \dots x_n} \text{ sau } \bar{x}_g = \sqrt[n]{\pi x_1} \quad (2)$$

Calculul acesteia se efectuează cu ajutorul logaritmilor :

$$\log \bar{x}_g = \frac{\sum_1^n \log x_i}{n} \quad (3)$$

Abaterile valorilor individuale x_i față de media \bar{x} se exprimă sub forma abaterii standard (s) și a variației (s^2) :

$$s = \sqrt{\frac{\sum_1^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (4) \quad \text{sau} \quad s = \sqrt{\frac{\sum_1^n x_i^2 - \frac{(\sum_1^n x_i)^2}{n}}{n - 1}} \quad (5)$$

$$s^2 = \frac{\sum_1^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} \quad (6) \quad \text{sau} \quad s^2 = \frac{\sum_1^n x_i^2 - \frac{(\sum_1^n x_i)^2}{n}}{n - 1} \quad (6')$$

Uneori, într-un șir de valori obținute în determinările de activitate, una sau mai multe dintre valori pot diferi considerabil de restul valorilor. Deoarece astfel de valori extreme au o influență mare asupra mediei, este necesar să se stabilească un criteriu de eliminare a lor. Criteriile de eliminare se bazează pe considerentul că orice valoare a cărei probabilitate de apariție (presupunând că valorile se supun legii normale de distribuție) este mai mică decât o valoare limită, care depinde de numărul „n” de rezultate, trebuie eliminată.

Pentru aplicarea criteriului exemplificat în cele ce urmează se procedează astfel :

— se calculează abaterea standard (s) a șirului de valori cu ajutorul formulei (4) sau (5) ;

— se obține din tabelul I, în funcție de numărul „n” de rezultate, valoarea raportului $\frac{x}{s}$;

— se înmulțește valoarea acestui raport cu valoarea abaterii standard (s), obținându-se astfel valoarea x_i care reprezintă valoarea absolută maximă pe care o poate avea d_i (abaterea față de medie : $d_i = x_i - \bar{x}$), pentru ca valoarea corespunzătoare să nu fie eliminată. Orice valoare careia îi corespunde o abatere față de medie, în mărime absolută, mai mare decât x , anume $|d_i| > x$, trebuie eliminată.

Tabelul I

VALOAREA RAPORTULUI X/S FOLOSIT PENTRU CRITERIUL DE ELIMINARE

n	x/s	n	x/s	n	x/s
5	1,68	14	2,10	30	2,39
6	1,73	16	2,16	40	2,50
7	1,79	18	2,20	50	2,58
8	1,86	20	2,24	100	2,80
9	1,92	22	2,28	200	3,02
10	1,96	24	2,31	500	3,29
12	2,03	26	2,35		

Dacă printre valorile rămase după aplicarea criteriului de eliminare se consideră că mai există o valoare de eliminat, se aplică criteriul încă o dată. În general, se repetă aplicarea criteriului de eliminare de câte ori este necesar.

Pentru exemplificarea aplicării criteriului de eliminare este redat cazul unor valori (x_i) obținute la o dozare de ACTH, prin metoda involuției timusului.

Exemplul 1

PRIMA APLICARE A CRITERIULUI DE ELIMINARE

Nr.	x_i	d_i	d_i^2	
1	16,1	3,6	12,96	$s = \sqrt{\frac{212,56}{9}} = 4,86$ $x/s = 1,96$ $x = 1,96 \cdot 4,86 = 9,53$
2	15,5	3,0	9,00	
3	13,4	0,9	0,81	
4	22,8	10,3	106,09	
5	12,1	-0,4	0,16	
6	11,3	-1,2	1,44	
7	11,6	-0,9	0,81	
8	6,3	-6,2	38,44	
9	8,8	-3,7	13,69	
10	7,1	-5,4	29,16	
		$\sum x_i = 125,0$	$\sum d_i^2 = 212,56$	

$\bar{x} = 12,5$ (media aritmetică a rezultatelor)

După cum rezultă din tabel, diferența $d_1 = 10,3$, corespunzătoare valorii 22,8, depășește valoarea maximă admisă ($x = 9,53$), prin urmare, valoarea 22,8 trebuie eliminată.

Exemplul 2

A DOUA APLICARE A CRITERIULUI DE ELIMINARE

Nr.	x_i	d_i	d_i^2
1	16,1	4,7	22,09
2	15,5	4,1	16,81
3	13,4	2,0	4,00
4	12,1	0,7	0,49
5	11,3	-0,1	0,01
6	11,6	0,2	0,04
7	6,3	-5,1	26,01
8	8,8	-2,6	6,76
9	7,1	-4,3	18,49
$\Sigma x_i = 102,2$		$\Sigma d_i^2 = 94,70$	

$$s = \sqrt{\frac{94,7}{8}} = 3,4$$

$$x/s = 1,92$$

$$x = 1,92 \cdot 3,4 = 6,5$$

$\bar{x} = 11,4$ (media aritmetică a rezultatelor)

Aplicarea criteriului de eliminare a doua oară conduce la o valoare maximă admisă ($x = 6,5$), superioară oricărui d_i și deci nu se mai elimină nici o valoare.

Efectuarea unei analize, folosind un eșantion adecvat, nu poate conduce de cele mai multe ori la determinarea mediei adevărate a mulțimii de bază din care face parte acest eșantion. În schimb, se pot găsi cu o anumită probabilitate, limitele între care se află valoarea medie adevărată. În acest scop se calculează mai întâi abaterea standard a mediei eșantionului ($s_{\bar{x}}$), conform formulei:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \tag{7}$$

În continuare, intervalul de încredere al mediei (J) se stabilește pentru o probabilitate de eroare dorită, de obicei 5% ($p = 0,05$), folosind valoarea „t” Student (tabelul II), corespunzătoare gradelor de libertate ale determinării. Se aplică formula:

$$J = \bar{x} \pm ts_{\bar{x}} \tag{8}$$

Tabelul II

VALORILE LUI „t” PENTRU O PROBABILITATE DE EROARE DE 5% ($p = 0,05$)

Grade de libertate	„t”
1	12,71
2	4,30
3	3,18
4	2,78
5	2,57
6	2,45
7	2,37
8	2,31
9	2,26
10	2,23
11	2,20
12	2,18
15	2,13
20	2,09
25	2,06
30	2,04
40	2,02
60	2,00
120	1,98
infinit	1,96

Gradele de libertate sînt reprezentate de numărul mărimilor independente ale determinării. În cazul de față se calculează scăzînd din numărul total de valori x_i cifra 1 (numărul de loturi).

Testarea semnificației. Adesea, după calcularea rezultatelor unei determinări biologice este necesar să se decidă dacă diferențele obținute între eșantioanele analizate sînt datorate numai întîmplării sau sînt reale, cu alte cuvinte, dacă cele două eșantioane fac parte din aceeași mulțime de bază sau din două mulțimi diferite.

A. Dacă rezultatele se încadrează într-o distribuție normală și dacă între cele două eșantioane nu există altă diferență (vîrstă, sex, masă corporală etc.) în afară de tratamentul aplicat se consideră că abaterile standard ale celor două loturi nu diferă semnificativ. În acest caz se poate testa semnificația diferenței mediilor cu ajutorul testului „t” Student, conform formulei:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_d} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \tag{9}$$

în care:

- \bar{x}_1, \bar{x}_2 = media rezultatelor eșantionului 1 și respectiv 2;
- n_1, n_2 = numărul de animale din eșantionul 1 și respectiv 2;

s_d = eroarea standard a diferenței, care se calculează conform formulei :

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum d_1^2 + \sum d_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (10)$$

în care :

$\sum d_1^2, \sum d_2^2 = \sum (x_i - \bar{x})^2$ în eșantioanele 1 și respectiv 2 ;
 x_i = valorile individuale în eșantioanele 1 și 2.

Dacă înlocuim în formula (9) valoarea erorii standard a diferenței dată de formula (10), se obține :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sum d_1^2 + \sum d_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \quad (11)$$

Se consideră o diferență semnificativă, cu o probabilitate de eroare de 5% ($p = 0,05$) dacă „t” calculat este superior celui din tabelul II, pentru gradele de libertate corespunzătoare.

În cazul în care cele două eșantioane sînt egale numeric ($n_1 = n_2$), putem reprezenta acest număr egal de cazuri prin n ($n = n_1 = n_2$) și formula (11) devine :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sum d_i^2 + \sum d_i^2}{n(n-1)}}} \quad (12)$$

Același test se poate folosi și în cazul în care condițiile experimentale permit administrarea concomitentă a ambelor tratamente la același animal. În această situație putem admite că răspunsurile obținute la același animal sînt rezultatul exclusiv al diferențelor între acțiunea substanțelor testate, restul condițiilor fiind identice. Aceasta ne permite să scădem unul din altul cele două rezultate obținute la același animal și să testăm semnificația diferențelor (d_i) astfel calculate (metoda cuplurilor), aplicînd formula :

$$t = \frac{\bar{d}}{\sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n(n-1)}}} \quad (13)$$

în care :

d_i = valorile individuale ale diferențelor fiecărui cuplu

$$\bar{d} = \frac{\sum_1^n d_i}{n}$$

În exemplul următor figurează pe rînduri orizontale rezultatele obținute la același animal după administrarea simultană a standardului (s) și a probei (p) și diferența între aceste rezultate ($d_i = p - s$).

	s	p	d_i	$d_i - \bar{d}$	$(d_i - \bar{d})^2$
1	24	35	11	2	4
2	20	10	-10	-19	361
3	18	36	18	9	81
4	45	50	5	-4	16
5	60	74	14	5	25
6	72	65	-7	-16	256
7	65	70	5	-4	16
8	54	90	36	27	729

$$\sum d_i = 72 \quad \sum (d_i - \bar{d})^2 = 1488$$

$$\bar{d}_i = 9$$

$$t = \frac{9}{\sqrt{\frac{1488}{7 \cdot 8}}} = 1,74$$

Aplicînd formula (13) se obține un $t = 1,74$ mai mic decît valoarea „t” = 2,37 care este dată în tabelele pentru șapte grade de libertate și o probabilitate de eroare de 5% ($p = 0,05$). Aceasta arată că proba analizată nu diferă semnificativ față de standard.

B. Dacă rezultatele nu se încadrează într-o distribuție normală, sau nu se poate testa normalitatea datorită numărului mic de date (eșantioane cu volum redus) este indicat să se aplice un test neparametric și anume *testul Wilcoxon*, care presupune parcurgerea următoarelor etape :

1. Se așază valorile n ($n = n_1 + n_2$) în ordine crescătoare, făcînd abstracție de eșantioanele din care provin. Se atribuie apoi fiecărei valori un rang în ordine crescătoare începînd cu 1. Dacă există valori egale, acestora li se atribuie ranguri egale cu media aritmetică a rangurilor pe care le-ar fi avut dacă aceste valori ar fi fost distincte.

2. Se formează un tabel în care se specifică, în ordine crescătoare, valorile obținute la fiecare eșantion împreună cu rangurile lor. Se notează cu S_1 și S_2 sumele rangurilor pentru fiecare eșantion și se reține, notînd cu S , una din cele două sume.

3. Se folosește tabelul III (testul Wilcoxon.)

Dacă S este situat în afara intervalului din tabel, care se găsește la intersecția coloanei (n_1) și a liniei (n_2) se poate afirma că, la pragul de semnificație $\alpha = 0,05$ (sau cu probabilitatea de încredere $p = 0,95$), cele două eșantioane diferă. În caz contrar, este justificat să se afirme că cele două eșantioane nu diferă semnificativ.

Tabelul III

TESTUL WILCOXON ($p = 0,95$)

		n_1							
		4	5	6	7	8	9	10	
n_2	4	11-26	17-33	24-42	32-52	41-63	51-75	62-88	
	5	12-28	19-36	26-46	34-57	44-68	54-81	66-94	
	6	13-31	20-40	28-50	36-62	46-74	57-87	69-101	
	7	14-34	21-44	29-55	39-66	49-79	60-93	72-108	
	8	15-37	23-47	31-59	41-71	51-85	63-99	75-115	
	9	16-40	24-51	33-63	43-76	54-90	66-105	79-121	
	10	17-43	26-54	35-67	45-81	56-96	69-111	82-128	
	11	18-46	27-58	37-71	47-86	59-101	72-117	86-134	
	12	19-49	28-62	38-76	49-91	62-106	75-123	89-141	
	13	20-52	30-65	40-80	52-95	64-112	78-129	92-148	
	14	21-55	31-69	42-84	54-100	67-117	81-135	96-154	

Exemplu. Se folosește un lot martor format din $n_1 = 10$ șoareci și un lot tratat format din $n_2 = 9$ șoareci. Ca analgezic se folosește metamizol sodic (5 mg pe kilogram masă corporală), iar ca stimul chimic se folosește acid acetic 0,6% (1 ml la 10 g masă corporală). Numărul de contorsiuni provocate este prezentat în tabelul IV.

Tabelul IV

NUMĂR DE CONTORSIUNI

Lot martor	Lot tratat	Ranguri lot tratat	Ranguri lot martor
—	20	1	—
—	21	2	—
22	—	—	3
27	27	4,5	4,5
—	29	6,5	—
—	29	6,5	—
31	31	8,5	8,5
34	34	10,5	10,5
—	35	12	—
36	—	—	13,5
36	—	—	13,5
37	—	—	15
—	47	16	—
51	—	—	17
54	—	—	18
55	—	—	19
		$S_1 = 67,5$	$S_2 = 122,5$

În tabelul III, pentru $n_1 = 10$ și $n_2 = 9$ corespunde intervalul 79—121. Deoarece $S = 122,5$ este situat în afara acestui interval, se poate afirma cu probabilitatea de încredere $p = 0,95$ că cele două eșantioane diferă semnificativ, deci acțiunea analgezică a metamizolului sodic s-a manifestat la doza de 5 mg pe kilogram masă corporală.

Observație. Valorile fracționare 4,5; 6,5; 8,5; 10,5; 13,5 întâlnite în coloanele rangurilor rezultă din media rangurilor pe care le-ar fi avut valorile în primele două coloane dacă ele ar fi fost distincte (de ex. $4,5 = \frac{4+5}{2}$).

Procedee de calcul pentru evaluarea determinărilor biologice. Evaluarea activității în determinările biologice cantitative se efectuează în două moduri: direct și indirect.

În determinările cu evaluare directă se stabilește, pentru fiecare animal din lot, doza minimă de standard sau probă necesară pentru producerea unui răspuns dinainte fixat (de ex. oprirea activității cardiace, căderea capului etc.). Se calculează apoi raportul de activitate, împărțind media dozei minime eficiente a lotului cărui a s-a administrat standardul la aceea a lotului cărui a s-a administrat proba.

În determinările cu evaluare indirectă, dozele administrate sînt fixe și se înregistrează răspunsurile, diferite ca mărime pentru fiecare doză și preparat, iar evaluarea activității se efectuează pe baza relațiilor de regresie doză-efect.

În funcție de caracterul răspunsului înregistrat metodele indirecte sînt de două feluri: metode cu răspuns gradat și metode cu răspuns cantal. Metodele cu răspuns gradat sînt metode indirecte, la care răspunsul poate fi apreciat prin măsurare, cîntărire (de ex. căderea presiunii arteriale, masa unei giande). Metodele cu răspuns cantal (răspuns tot sau nimic) sînt metode indirecte, la care răspunsul poate fi apreciat prin prezența sau absența unui eveniment (moarte, estru etc.).

Determinările biologice cantitative trebuie să îndeplinească o serie de condiții pentru a putea permite o evaluare statistică a rezultatelor:

— să se folosească pentru testare o acțiune caracteristică și reproductibilă și care, pe cît posibil, să corespundă celei terapeutice;

— să se folosească ca standard un preparat care să fie din punct de vedere al acțiunii identic calitativ și apropiat cantitativ față de probă;

— efectul sau orice altă funcție a lui să depindă linear de doză sau de logaritmul ei, pentru valori ale dozelor cuprinse în interiorul unui anumit interval, în care se va efectua determinarea;

— efectele oricărei doze să fie normal distribuite;

— abaterea standard (s) a unui efect individual să fie independentă de mărimea răspunsului și deci, aproximativ egală la toate dozele și preparatele, în cadrul aceleiași metode de testare;

— distribuția indivizilor în eșantioane să se efectueze întîmplător. Dacă este vorba de animale, acestea trebuie să fie pe cît posibil de aceeași

vîrstă, masă corporală, să provină din aceeași crescătorie și să fie menținute în condiții identice în timpul experimentării, iar loturile să fie echilibrate din punct de vedere al sexului și al masei corporale.

A. CALCULUL ACTIVITĂȚII BIOLOGICE PRIN EVALUARE DIRECTĂ

Această metodă de calcul se aplică la determinările în care se poate stabili pentru fiecare animal în parte doza minimă eficientă, dar cu condiția ca aceste doze să fie, pe un număr mare de cazuri, normal distribuite. Perfuzia lentă este de obicei procedeul care se folosește în acest scop. Ea se efectuează pe două loturi de animale, dintre care un lot (S) primește soluția-standard, iar celălalt lot (P) primește soluția-probă.

Pentru a putea aplica procedeul de calcul, concentrația soluției-probă trebuie astfel aleasă, încît soluția-probă să aibă o activitate pe unitatea de volum apropiată de aceea a soluției-standard.

Dozele minime eficiente obținute se raportează la kilogram masă corporală, pentru fiecare animal în parte. Aceste valori se transformă în logaritmi (\bar{x}_s și \bar{x}_p) și se face media logaritmilor pentru fiecare lot (\bar{x}_s și \bar{x}_p). Se calculează în continuare M (logaritmul coeficientului de activitate), scăzînd din \bar{x}_s pe \bar{x}_p .

$$M = \bar{x}_s - \bar{x}_p \tag{14}$$

Se obține coeficientul de activitate „r” ca antilogaritmul lui M.

$$r = \text{antilog } M \tag{15}$$

Pentru a calcula activitatea probei pe unitatea de masă (g), se înmulțește „r” cu activitatea standardului exprimată în unități pe gram. În continuare, se calculează abaterea standard a logaritmului coeficientului de activitate (s_M), conform următoarei formule, aplicabilă în cazul în care lotul standard și lotul probă au un număr egal de animale (n).

$$s_M = \sqrt{\frac{\sum x_s^2 + \sum x_p^2 - \frac{(\sum x_s)^2 + (\sum x_p)^2}{n}}{n(n-1)}} \tag{16}$$

Dacă numărul de animale al celor două loturi este inegal, se folosește formula:

$$s_M = \sqrt{\frac{\sum x_s^2 - \frac{(\sum x_s)^2}{n_s}}{n_s(n_s-1)} + \frac{\sum x_p^2 - \frac{(\sum x_p)^2}{n_p}}{n_p(n_p-1)}} \tag{16'}$$

în care:

n_s, n_p = numărul de animale din lotul standard, respectiv lotul probă.

Logaritmi limitelor fiduciale de eroare ale coeficientului de activitate ($M_{sup.}, M_{inf.}$) pentru un prag de semnificație de 5% se obțin cu ajutorul formulei:

$$M_{sup.}, M_{inf.} = M \pm s_M \cdot t$$

Valoarea lui t se obține din tabelul II, pentru un prag de semnificație de 5% ($p = 0,05$), corespunzător unui număr de grade de libertate $n_s + n_p - 2$.

Se pot calcula limitele fiduciale de eroare ale activității probei, înmulțind $t_{sup.}$ și $t_{inf.}$ cu activitatea standardului, exprimată în unități pe gram și în continuare se pot raporta aceste limite, procentual, fie la activitatea declarată, fie la cea găsită, conform prevederilor monografiei.

Acest tip de calcul se aplică la determinarea activității cardiotonicelor, folosind metoda perfuziei lente la cobai.

Exemplu: Calculul activității unei probe de pulbere tirată de digitală. Ca standard se folosește etalonul național de digitală (pulbere de frunze), cu activitatea de 15,00 U.I. pe gram.

Standard

Doza minimă mortală (miligrame pe kilogram masă corporală)	x_s	x_s^2
86,70	1,93802	3,75592
87,30	1,94101	3,76752
87,00	1,93952	3,76174
93,80	1,97220	3,88957
86,90	1,93902	3,75980
98,30	1,99255	3,97025
	$\sum x_s = 11,72232$	$\sum x_s^2 = 22,90480$
	$\bar{x}_s = 1,95372$	
	$(\sum x_s)^2 = 137,41278$	

Probă

Doza minimă mortală (miligrame pe kilogram masă corporală)	x_p	x_p^2
118,30	2,07298	4,29725
130,30	2,11494	4,47297
136,50	2,13513	4,55878
134,90	2,13001	4,53694
125,60	2,09899	4,40576
111,40	2,04689	4,18976
	$\sum x_p = 12,59894$	$\sum x_p^2 = 26,46146$
	$\bar{x}_p = 2,09982$	
	$(\sum x_p)^2 = 158,73329$	

$$M = 1,95372 - 2,09982 = 1,95372 + \bar{3},90018 = \bar{1},85390 ;$$

$$r = 0,7143 ;$$

Număr de unități/gram probă = 0,7143 · 15,00 = 10,71 U.I./g;

$$s_M = \sqrt{\frac{26,46146 + 22,90480 - \frac{158,73329 + 137,41278}{6}}{6(6-1)}} =$$

$$= \sqrt{0,000286} = 0,017;$$

$$t = 2,23;$$

$$s_M \cdot t = 2,23 \cdot 0,017 = 0,03791;$$

$$M_s = \bar{1},85390 + 0,03791 = \bar{1},89181;$$

Limita superioară a activității = 0,7795 · 15,00 = 11,69 U.I./g;

Limita superioară a activității exprimată procentual față de activitatea

$$\text{declarată} = \frac{11,69 \text{ U.I.} \cdot 100}{10 \text{ U.I.}} = 116,9 \%;$$

$$M_i = \bar{1},85390 - 0,03791 = \bar{1},81599;$$

$$r_i = 0,6546;$$

Limita inferioară a activității = 0,6547 · 15,41 = 9,82 U.I./g;

Limita inferioară a activității exprimată procentual față de activitatea

$$\text{declarată} = \frac{9,82 \text{ U.I.} \cdot 100}{10 \text{ U.I.}} = 98,2 \%.$$

B. CALCULUL ACTIVITĂȚII BIOLOGICE PRIN EVALUARE INDIRECTĂ

În afara condițiilor menționate pentru determinările cantitative în general, metodele bazate pe evaluarea indirectă mai presupun o serie de condiții, cum ar fi:

— Pentru construirea regresiei doză-efect este necesară administrarea mai multor doze, ale căror efecte trebuie să difere semnificativ între ele;

— Cele două regresii doză-efect (standard și probă) trebuie să prezinte un grad de paralelism și o înclinare adecvate;

— Dacă determinarea se efectuează pe un singur animal sau organ, dozele trebuie să fie administrate într-o ordine întîmplătoare.

În tabelul V sînt prevăzute diverse posibilități de alternare a dozelor pentru procedeu, folosind două doze-standard și două doze-probă, bazat pe răspunsuri gradate.

Tabelul V

1	S ₁	S ₂	P ₁	P ₂
2	S ₂	P ₁	P ₂	S ₁
3	P ₁	P ₂	S ₁	S ₂
4	P ₂	S ₁	S ₂	P ₁
5	S ₁	P ₁	S ₂	P ₂
6	P ₁	S ₂	P ₂	S ₁
7	S ₂	P ₂	S ₁	P ₁
8	P ₂	S ₁	P ₁	S ₂
9	S ₁	P ₂	P ₁	S ₂
10	P ₂	P ₁	S ₂	S ₁
11	P ₁	S ₂	S ₁	P ₂
12	S ₂	S ₁	P ₂	P ₁

(continuare tabel)

13	S ₁	P ₁	P ₂	S ₂
14	P ₁	P ₂	S ₂	S ₁
15	P ₂	S ₂	S ₁	P ₁
16	S ₂	S ₁	P ₁	P ₂
17	S ₁	S ₂	P ₂	P ₁
18	S ₂	P ₂	P ₁	S ₁
19	P ₂	P ₁	S ₁	S ₂
20	P ₁	P ₂	S ₂	P ₂
21	S ₁	P ₂	S ₂	P ₁
22	P ₂	S ₂	P ₁	S ₁
23	S ₂	P ₁	S ₁	P ₂
24	P ₁	S ₁	P ₂	S ₂

Tabelul VI

CALCULUL COEFICIENTULUI DE ACTIVITATE „r”

Probă	Standard	Diferența de efect datorată		
		dozei (E)	probei și standardului (F)	diferenței de înclinare (G)
P	S ₁ , S ₂	S ₂ - S ₁	$P - \frac{1}{2}(S_1 + S_2)$	—
P ₁ , P ₂	S	P ₂ - P ₁	$\frac{1}{2}(P_1 + P_2) - S$	—
P ₁ , P ₂	S ₁ , S ₂	$\frac{1}{2}(P_2 - P_1 + S_2 - S_1)$	$\frac{1}{2}(P_1 + P_2 - S_1 - S_2)$	P ₂ - P ₁ - S ₂ + S ₁
P	S ₁ , S ₂ , S ₃	$\frac{1}{2}(S_3 - S_1)$	$P - \frac{1}{3}(S_1 + S_2 + S_3)$	—
P ₁ , P ₂ , P ₃	S	$\frac{1}{2}(P_3 - P_1)$	$\frac{1}{3}(P_1 + P_2 + P_3) - S$	—
P ₁ , P ₂	S ₁ , S ₂ , S ₃	$\frac{1}{5}(P_2 - P_1 + 2S_3 - 2S_1)$	$\frac{1}{2}(P_1 + P_2) - \frac{1}{3}(S_1 + S_2 + S_3)$	P ₂ - P ₁ - $\frac{1}{2}(S_3 - S_1)$
P ₁ , P ₂ , P ₃	S ₁ , S ₂	$\frac{1}{5}(2P_3 - 2P_1 + S_3 - S_1)$	$\frac{1}{3}(P_1 + P_2 + P_3) - \frac{1}{2}(S_1 + S_2)$	$\frac{1}{2}(P_3 - P_1) - (S_2 - S_1)$
P ₁ , P ₂ , P ₃	S ₁ , S ₂ , S ₃	$\frac{1}{4}(P_3 - P_1 + S_3 - S_1)$	$\frac{1}{3}(P_1 + P_2 + P_3) - (S_1 - S_2 - S_3)$	$\frac{1}{2}(P_3 - P_1) - (S_2 + S_1)$

I = logaritmul raportului de doze;

r = antilog M = raport de activitate P/S;

b = $\frac{E}{I}$ = panta (coeficientul de regresie);

r% = antilog (2 + M); trebuie să se încadreze în limitele admise ale activității, prevăzute în monografia respectivă.

M = $\frac{F}{b}$ = logaritmul raportului de activitate;

I. Metode bazate pe răspunsuri gradate. Determinarea se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă, iar prelucrarea datelor experimentale se efectuează prin aplicarea metodei de calcul corespunzătoare, folosind pentru aceasta tabelele VI și VII.

Tabelul VII

VARIANTE PENTRU DETERMINAREA ERORII

Număr de doze (standard + probă)	V (varianță a fiecărei medii)	V(E)	A = V(F)	V(G)
(1 + 2), (2 + 1)		2V	$\frac{3V}{2}$	—
(2 + 2)		V	V	4 V
(1 + 3), (3 + 1)	$\frac{s^2}{n}$	$\frac{V}{2}$	$\frac{4V}{3}$	—
(2 + 3), (3 + 2)		$\frac{2V}{5}$	$\frac{5V}{6}$	$\frac{5V}{2}$
(3 + 3)		$\frac{V}{4}$	$\frac{2V}{3}$	V

Calculul coeficientului de activitate. Tabelul VI servește la calculul coeficientului de activitate (r), iar succesiunea operațiunilor este arătată în ultimele cinci rânduri orizontale (exemplele de calcul sînt prevăzute la sfîrșitul capitolului).

Formulele de calcul pentru logaritmul raportului de doze (I) pentru diversele tipuri de teste sînt prevăzute în tabelul VIII.

Formulele de calcul din tabelele VI și VII sînt valabile numai dacă între dozele administrate din probă și din standard există anumite relații, prevăzute în tabelul VIII.

Din examinarea tabelului VIII se observă că în cazul testelor cu 2 + 2 respectiv 3 + 3 doze, ele trebuie să fie aceleași atît la probă cît și la standard, iar în ultimul caz trebuie să mai aibă loc și relația:

$$\frac{d_2}{d_1} = \frac{d_2}{d_1} = \frac{d'_1}{d'_1} = \frac{d'_2}{d'_2} \quad (18)$$

La celelalte teste, dozele se aleg astfel încît media geometrică a dozelor de probă să fie egală cu media geometrică a dozelor de standard.

Aceasta corespunde cu presupunerea că media efectelor dozelor probei este egală cu media efectelor dozelor standardului.

Observații. 1. Dozele standardului și constantele k și k' trebuie astfel alese, încît valorile dozelor probei, calculate conform formulelor din ta-

belul VIII, să rămînă în interiorul intervalului de linearitate al relației dintre efect și logaritmul dozei.

2. După cum rezultă din tabelul VIII, dozele se aleg în progresie geometrică, iar raportul dintre două doze succesive este același atît la probă cît și la standard.

3. Dacă dintr-un anumit motiv, cum ar fi de exemplu necesitatea de a se obține efecte comparabile la probă și la standard, dozele probei nu sînt cele care ar rezulta pe baza formulelor de calcul din tabelul VIII, dar respectă condiția cerută de observația 2, și în plus, sînt în interiorul intervalului de linearitate, calculul coeficientului de activitate și al erorii se efectuează astfel: se determină cu ajutorul tabelului VI un coeficient de activitate „r” (se presupune deci, pentru a se putea aplica formulele de calcul din tabelul VI, că dozele de probă ar fi egale cu cele care ar rezulta pe baza tabelului VIII). În continuare, coeficientul de activitate corectat „r_c” se obține înmulțind valoarea „r” obținută din raportul dintre valoarea pe care ar fi trebuit să o aibă una din dozele de probă, dacă ar fi fost calculată conform tabelului VIII și valoarea pe care o are de fapt aceeași doză.

Se consideră o dozare cu 2 + 2 doze, unde d₁, d₂ sînt dozele standardului, iar δ₁, δ₂ sînt dozele probei. Deoarece condiția cerută de observația 2 se presupune îndeplinită, se obține relația:

$$\frac{d_2}{d_1} = \frac{\delta_2}{\delta_1} \quad (19)$$

Valorile pe care ar trebuie să le aibă cele două doze de probă, conform tabelului VIII, sînt d'₁ = d₁ și d'₂ = d₂.

Coeficientul de activitate corectat „r_c” se obține cu ajutorul formulei:

$$r_c = r \cdot \frac{d_1}{\delta_1} = r \cdot \frac{d_2}{\delta_2} \quad (20)$$

În cazul testelor cu 1 + 2 și 1 + 3 doze, se pot lua pentru k și k' valorile $\frac{\sqrt{\delta_1 \cdot \delta_2}}{\delta_1}$ respectiv $\frac{\sqrt[3]{\delta_1 \cdot \delta_2 \cdot \delta_3}}{\delta_1}$, cu condiția ca valorile dozelor probei calculate cu ajutorul tabelului VIII să rămînă în interiorul intervalului de linearitate. Se aplică apoi formulele:

$$r_c = r \cdot \frac{d}{\sqrt{\delta_1 \cdot \delta_2}} \quad \text{pentru testul } 1 + 2 \quad (21)$$

$$r_c = r \cdot \frac{d}{\sqrt[3]{\delta_1 \cdot \delta_2 \cdot \delta_3}} \quad \text{pentru testul } 1 + 3 \quad (21')$$

Cînd este necesară o astfel de corectare, pentru compararea cu limitele admise prevăzute în monografia respectivă, se folosește r_c % (100 · r_c) și nu r %.

Calculul erorii se efectuează în modul descris la „Calcularea erorii testului” (pe baza tabelului VIII), ca și cînd dozele probei ar fi cele corespunzătoare tabelului VIII, cu specificarea că limitele de eroare

Număr de doze	Valorile dozelor standard (S)			Calculul valorilor dozelor-probă (P)			Formula de calcul pentru I
	S I	S II	S III	P I	P II	P III	
2	d ₁	d ₂	-	d' ₁ = d ₁	d' ₂ = d ₂	-	$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log \frac{d'_2}{d'_1}$
3	d ₁	d ₂	d ₃	d' ₁ = d ₁	d' ₂ = d ₂	d' ₃ = d ₃	$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log \frac{d_3}{d_1} = \log \frac{d'_2}{d'_1} = \log \frac{d'_3}{d'_1}$
2	d ₁	d ₂	-	d' ₁ = $\sqrt{d_1 d_2}$	-	-	$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log \frac{d'_2}{d'_1}$
1	d	-	-	d' ₁ = $\frac{d}{k}$	d' ₂ = dk	-	$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log \frac{d'_2}{d'_1}$
3	d ₁	d ₂	d ₃	d' = $\sqrt[3]{d_1 d_2 d_3}$	-	-	$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log \frac{d_3}{d_1} = \log \frac{d'_2}{d'_1} = \log \frac{d'_3}{d'_1}$
1	d	-	-	d' ₁ = $\frac{d}{k}$	d' ₂ = d	d' ₃ = dk	$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log \frac{d_3}{d_1} = \log \frac{d'_2}{d'_1} = \log \frac{d'_3}{d'_1}$
3	d ₁	d ₂	d ₃	d' ₁ = $\sqrt{d_1 d_2}$	d' ₂ = $\sqrt{d_2 d_3}$	-	$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log \frac{d_3}{d_1} = \log \frac{d'_2}{d'_1} = \log \frac{d'_3}{d'_1}$
2	d ₁	d ₂	-	d' ₁ = d ₁	d' ₂ = $\sqrt{\frac{d_2}{d_1}}$	d' ₃ = d ₂ $\sqrt{\frac{d_3}{d_1}}$	$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log \frac{d'_2}{d'_1} = \log \frac{d'_3}{d'_1}$

d, ..., k = simboluri corespunzătoare standardului;
d', ..., k' = simboluri corespunzătoare probei.

obținute trebuie înmulțite cu același raport care a servit la obținerea coeficientului de activitate corectat r_c.

4. Deși cele mai folosite teste sînt cele cu 2 + 2 doze și 3 + 3 doze, unele situații reclamă și folosirea testelor cu număr diferit de doze de standard față de dozele de probă. De exemplu, cînd cantitatea disponibilă de standard este insuficientă pentru un test 3 + 3, experiența se efectuează cu 2 + 3, 2 + 2, 1 + 3 sau 1 + 2 doze.

Observația rămîne valabilă și în cazul cînd cantitatea disponibilă de probă este insuficientă. De asemenea se poate întîmpla ca într-o experiență proiectată inițial ca o dozare cu 2 + 2 sau 3 + 3 doze, răspunsurile obținute la una din doze să nu poată fi luate în considerare. În această situație experiența se va interpreta ca și cînd inițial ar fi fost proiectată ca o dozare cu număr inegal de doze la standard și probă, iar calculul coeficientului de activitate și al erorii se efectuează conform prevederilor de la observația 3.

5. Dozările cu 1 + 2 sau 1 + 3 doze (deci cu o singură doză la standard) se vor folosi numai pentru obținerea de rezultate cu caracter informativ.

Calcularea erorii testului. Eroarea testului se calculează pe baza tabelului VII, după cum urmează (vezi și exemplele de calcul 1 și 2 de la sfîrșitul capitolului):

Varianța totală a efectelor individuale (s²) se obține cu ajutorul formulei:

$$s^2 = \frac{\Delta_1^2 + \Delta_2^2 + \dots + \Delta_k^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1) + \dots + (n_k - 1)} \quad (22)$$

în care:

k = numărul de grupe (numărul total de doze-standard + doze-probă);

n₁, n₂, ..., n_k = numărul de animale din grupele 1, 2, ..., k;

Δ₁², Δ₂², ..., Δ_k² = sumele pătratelor diferențelor individuale față de medie, în fiecare grupă (1, 2, ..., k);

Φ = $\sum_{i=1}^k (n_i - 1)$ = numărul total de grade de libertate, adică:

$$\Phi = (n_1 - 1) + (n_2 - 1) + \dots + (n_k - 1) \quad (23)$$

Varianța mediei (V). La determinarea varianței fiecărei medii pot exista două cazuri:

I. Dacă numărul animalelor este egal în toate grupele, adică dacă n_i = n (deoarece toate experiențele folosesc același număr inițial de animale în fiecare grupă, aceasta corespunde cu presupunerea că nu s-a pierdut nici un animal), varianța V a fiecărei medii se determină împărțind pe s² la numărul de animale n. Varianțele lui E, F, G se calculează conform tabelului VII.

II. Dacă prin vreun accident (pierdere de animale) sau în urma aplicării criteriului de eliminare, numărul de animale diferă de la grupă la grupă, varianța se calculează împărțind pe s^2 la numărul mediu de animale pe grupă, cu condiția ca în nici una din grupe numărul de animale pierdute să nu depășească $1/4$ din numărul inițial. Dacă această condiție nu este îndeplinită sau dacă se urmărește o precizie mai mare, pentru fiecare efect mediu se calculează câte o varianță, prin împărțirea lui s^2 la numărul de animale din grupa respectivă. În continuare, varianțele lui E, F, G se calculează conform tabelului IX, care înlocuiește pentru acest caz tabelul VII.

Tabelul IX

Număr de doze		V(E)	A = V(F)	V(G)
P	S			
P	S ₁ , S ₂	V(S ₁) + V(S ₂)	V(P) + $\frac{1}{4}$ [V(S ₁) + V(S ₂)]	—
P ₁ , P ₂	S	V(P ₁) + V(P ₂)	$\frac{1}{4}$ [V(P ₁) + V(P ₂)] + V(S)	—
P ₁ · P ₂	S ₁ , S ₂	$\frac{1}{4}$ [V(P ₁) + V(P ₂) + V(S ₁) + V(S ₂)]	$\frac{1}{4}$ [V(P ₁) + V(P ₂) + V(S ₁) + V(S ₂)]	V(P ₁) + V(P ₂) + V(S ₁) + V(S ₂)
P	S ₁ , S ₂	$\frac{1}{4}$ [V(S ₁) + V(S ₂)]	V(P) + $\frac{1}{9}$ [V(S ₁) + V(S ₂) + V(S ₂) + V(S ₁)]	—
P ₁ , P ₂ , P ₃	S	$\frac{1}{4}$ [V(P ₁) + V(P ₂)]	$\frac{1}{9}$ [V(P ₁) + V(P ₂) + V(P ₃) + V(S)]	—
P ₁ , P ₂	S ₁ , S ₂	$\frac{1}{25}$ [V(P ₁) + V(P ₂) + 4V(S ₁) + 4V(S ₂)]	$\frac{1}{4}$ [V(P ₁) + V(P ₂)] + $\frac{1}{9}$ [V(S ₁) + V(S ₂) + V(S ₂) + V(S ₁)]	V(P ₁) + V(P ₂) + $\frac{1}{4}$ [V(S ₁) + V(S ₂)]
P ₁ , P ₂ , P ₃	S ₁ , S ₂	$\frac{1}{25}$ [V(S ₁) + V(S ₂) + 4V(P ₁) + 4V(P ₂)]	$\frac{1}{4}$ [V(S ₁) + V(S ₂)] + $\frac{1}{9}$ [V(P ₁) + V(P ₂) + V(P ₃)]	V(S ₁) + V(S ₂) + $\frac{1}{4}$ [V(P ₁) + V(P ₂)]
P ₁ , P ₂ , P ₃	S ₁ , S ₂	$\frac{1}{16}$ [V(P ₁) + V(P ₂) + V(S ₁) + V(S ₂)]	$\frac{1}{9}$ [V(P ₁) + V(P ₂) + V(P ₃) + V(S ₁) + V(S ₂) + V(S ₂) + V(S ₁)]	$\frac{1}{4}$ [V(P ₁) + V(P ₂) + V(S ₁) + V(S ₂)]

Testarea regresiei. Testarea regresiei se efectuează cu ajutorul indicelui „g”. Pentru aceasta se calculează varianța lui „b”, conform formulei:

$$V(b) = \frac{V(E)}{I^2} \quad (24)$$

Indicele de semnificație a lui b (g) se calculează conform formulei:

$$g = \frac{B \cdot t^2}{b^2} \quad (25)$$

în care:

$$B = V(b);$$

„t” este o valoare care se obține din tabelul II și depinde de numărul gradelor de libertate (Φ).

Dacă „g” este mai mare decât 1, testul nu are valoare.

Testarea paralelismului. Pentru a se vedea dacă înclinările celor două drepte (corespunzătoare standardului respectiv probei) diferă semnificativ sau nu, se calculează:

$$\frac{G}{\sqrt{V(G)}} \quad (26)$$

Dacă valoarea obținută este mai mare decât valoarea „t” găsită în tabelul II (corespunzătoare numărului gradelor de libertate Φ), înclinările diferă semnificativ și testul nu are valoare.

Limitele de eroare ale raportului de activitate. Dacă sînt îndeplinite condițiile de regresie ($g < 1$) și de paralelism ($\frac{G}{\sqrt{V(G)}} < t$) se pot calcula logaritmii limitelor superioară ($M_{sup.}$) și inferioară ($M_{inf.}$) a raportului de activitate, folosind formula (27), cînd $0,1 < g < 1$ și formula (28) cînd $g < 0,1$.

$$M_{sup.}, M_{inf.} = \frac{M}{1-g} \pm \frac{t}{b(1-g)} \cdot \sqrt{A(1-g) + BM^2} \quad (27)$$

$$M_{sup.}, M_{inf.} = M \pm \frac{t}{b} \cdot \sqrt{A + BM^2} \quad (28)$$

În aceste formule, „t” reprezintă valoarea teoretică pentru $p = 0,05$ (tabelul II) și un număr Φ de grade de libertate (formula 23).

Limitele fiduciale ale coeficientului de activitate ($r_{sup.}$ și $r_{inf.}$) se obțin ca antilogaritmi ai lui $M_{sup.}$ și $M_{inf.}$:

$$r_{sup.} = \text{antilog } M_{sup.}; r_{inf.} = \text{antilog } M_{inf.} \quad (29)$$

Prin înmulțirea cu 100 a acestor valori ($r_{sup.}$, $r_{inf.}$) se obțin limitele fiduciale procentuale, în raport cu activitatea declarată, limite care trebuie să se încadreze în intervalul prevăzut în monografia respectivă.

Observație. La dozarea care folosește 3 + 3 doze, în afară de testele menționate anterior, determinarea trebuie să fie supusă și unui test de curbura. Se calculează mărimile:

$$H_1 = S_1 + S_3 - 2S_2;$$

$$H_2 = P_1 + P_3 - 2P_2.$$

Prima condiție de admisibilitate este următoarea:

$$\frac{H_1 + H_2}{\sqrt{12V}} < t \tag{30}$$

Dacă relația (30) nu este îndeplinită, testul nu este valabil și nu se va mai continua calculul.

Dacă această relație este îndeplinită, cele două regresii (standard și probă) pot prezenta fie curbură foarte mică, ne semnificativă, în același sens sau în sensuri diferite, fie curbură accentuată și aproximativ egale în sensuri diferite.

Din cauza existenței acestei ultime posibilități, un test 3 + 3 care îndeplinește condiția pusă de relația (30) nu este totuși valabil decât dacă îndeplinește și următoarea condiție:

$$\frac{H_1 - H_2}{\sqrt{12V}} < t \tag{31}$$

Printre dozările care se bazează pe măsurarea efectelor gradate, un loc aparte îl ocupă dozarea care folosește o dublă încrucișare.

Dozarea care folosește o dublă încrucișare

Această proiectare experimentală este folosită atunci când:

— este posibilă măsurarea succesivă, pe același animal, a efectelor fiecărui preparat;

— substanța de analizat are un efect trecător, se metabolizează și se elimină repede, pierzându-și astfel efectul în scurt timp.

Prin folosirea aceluiași animal în două faze succesive ale testării, această metodă are avantajul că diminuează eroarea datorată diferenței de răspuns în funcție de preparate și doze. Animalele se împart în patru grupe, și fiecare animal este folosit de două ori. Testarea cuprinde două faze, separate printr-un interval de timp suficient, în funcție de durata de acțiune a preparatului. Fiecare fază poate fi socotită ca o dozare cu 2 + 2 doze. Planificarea testării se efectuează astfel încât animalul care primește în prima fază a testării o doză dintr-un preparat, să primească în cea de-a doua fază a testării a doua doză din celălalt preparat (tabelul X).

Pentru fiecare animal din fiecare grupă se calculează diferența de efect (y), prin scăderea efectului standardului din efectul probei și apoi media diferențelor (y₁, y₂, y₃, y₄), pentru fiecare grupă de animale.

Calculul coeficientului de activitate și al erorii testului se efectuează conform tabelelor XI respectiv XII (vezi exemplul 3 de la sfârșitul capitolului).

Tabelul X

PLANIFICAREA UNEI DOZĂRI CARE FOLOSEȘTE DUBLA ÎNCRUCIȘARE

	Grupa de animale			
	1	2	3	4
Prima fază a testării	S ₁	S ₂	P ₁	P ₂
A doua fază a testării	P ₂	P ₁	S ₂	S ₁
Media diferențelor de efect (P - S)	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄

Tabelul XI

E	F	G	Calculul lui r
$\frac{1}{4}(y_1 - y_2 - y_3 + y_4)$	$\frac{1}{4}(y_1 + y_2 + y_3 + y_4)$	—	$b = \frac{E}{I}; M = \frac{F}{b}$ $r = \text{antilog } M$ $I = \log \frac{d_2}{d_1}$

Tabelul XII

V (varianța fiecărei medii)	V(E)	A = V(F)	V(G)
$\frac{s^2}{2n}$	$\frac{V}{2}$	$\frac{V}{2}$	—

Varianța s² a unei singure diferențe de efect se calculează cu ajutorul formulei (22), cu deosebirea că Δ₁², Δ₂², Δ₃², Δ₄² reprezintă suma pătratelor abaterilor fiecărei diferențe y față de media diferențelor de efect din acea grupă (y₁, y₂, y₃, y₄).

Varianța V a fiecărei medii se calculează împărțind pe s² la 2 n, unde „n” reprezintă numărul de animale din fiecare grupă în caz că toate grupele au același număr de animale sau, în caz contrar, numărul mediu de animale pe grupă. Determinarea erorii testului se efectuează prin folosirea tabelului XII. După determinarea varianțelor lui E respectiv F cu ajutorul acestui tabel, se parcurg aceleași etape de calcul și se folosesc aceleași formule pentru determinarea limitelor fiduciale de eroare, ca și cele descrise în tabelul VI.

Exemple de calcul pentru metodele bazate pe răspunsuri gradate (teste 2 + 2, 3 + 3 și dublă încrucișare)

Exemplul 1 (test 2 + 2)

Calculul unei dozări de penicilină prin metoda difuzimetrică

Nr.	S ₁	d _j	d _j ²	S ₂	d _j	d _j ²
1	22	0,2	0,04	24	-0,4	0,16
2	22	0,2	0,04	24	-0,4	0,16
3	21	-0,8	0,64	25	0,6	0,36
4	21,5	-0,3	0,09	24,5	0,1	0,01
5	22	0,2	0,04	24	-0,4	0,16
6	22	0,2	0,04	25	0,6	0,36
	130,5		Δ ₁ ² = 0,89	146,5		Δ ₂ ² = 1,21
	S ₁ = 21,8			S ₂ = 24,4		

Nr.	P ₁	d _j	d _j ²	P ₂	d _j	d _j ²
1	21	-0,5	0,25	24	0,0	0,00
2	21,5	0,0	0,00	24,5	0,5	0,25
3	21	-0,5	0,25	24	0,0	0,00
4	21,5	0,0	0,00	23,5	-0,5	0,25
5	22	0,5	0,25	24	0,0	0,00
6	22	0,5	0,25	24	0,0	0,00
	129		Δ ₃ ² = 1,00	144		Δ ₄ ² = 0,50
	P ₁ = 21,5			P ₂ = 24		

S₁, S₂, P₁, P₂ = diametrele zonelor de inhibiție produse de cele două doze-standard respectiv probă (în milimetri).

$$I = \log \frac{d_2}{d_1} = \log 2 = 0,3010$$

De asemenea : n₁ = n₂ = n₃ = n₄ = 6 și k = 4 ;

$$E = \frac{1}{2} (P_2 - P_1 + S_2 - S_1) = \frac{1}{2} (24 - 21,5 + 24,4 - 21,8) = 2,55 ;$$

$$F = \frac{1}{2} (P_1 + P_2 - S_1 - S_2) = \frac{1}{2} (21,5 + 24 - 21,8 - 24,4) = -0,35 ;$$

$$b = \frac{E}{I} = \frac{2,55}{0,3010} = 8,47 ;$$

$$M = \frac{F}{b} = -\frac{0,35}{8,47} = -0,04132 ; (\bar{I},95868)$$

$$r = \text{antilog } M = 0,909 \approx 0,91 ;$$

$$r\% = \text{antilog } (2 + M) = 90,9\% ;$$

$$s^2 = \frac{\Delta_1^2 + \Delta_2^2 + \Delta_3^2 + \Delta_4^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1) + (n_3 - 1) + (n_4 - 1)} = \frac{0,89 + 1,21 + 1,00 + 0,50}{20} = 0,18 ;$$

$$V(E) = V(F) = V = \frac{s^2}{n} = 0,03 ;$$

$$V(G) = 4V = 0,12 ;$$

$$B = V(b) = \frac{V(E)}{I^2} = \frac{0,03}{0,301^2} = 0,33 ;$$

$$g = \frac{Bt^2}{b^2} = \frac{0,33 \cdot 2,09^2}{8,47^2} = 0,020 ;$$

$$g < 0,1$$

$$\frac{G}{\sqrt{V(G)}} = \frac{P_2 - P_1 - S_2 + S_1}{\sqrt{V(G)}} = \frac{24 - 21,5 - 24,4 + 21,8}{\sqrt{0,12}} = 0,29 < 2,09 \text{ (t pentru } p = 0,05 ; \Phi = 20)$$

deci înclinările nu diferă semnificativ. Deoarece g < 0,1 pentru calculul limitelor de eroare se aplică formula (28) :

$$M_{\text{sup.}}, M_{\text{inf.}} = M \pm \frac{t}{b} \sqrt{A + BM^2} = -0,04132 \pm \frac{2,09}{8,47} \cdot$$

$$\sqrt{0,03 + 0,33 \cdot 0,041^2} = -0,04132 \pm 0,0435 = 0,00218$$

respectiv -0,08482 ($\bar{I},91518$) r_{sup.} = 1,005 ; r_{sup.} % = 100,5% față de activitatea declarată ; r_{inf.} = 0,8226 ; r_{inf.} % = 82,26% față de activitatea declarată.

Exemplul 2 (test 3 + 3)

Calculul unei dozări de ACTH prin metoda involuției timusului

Nr.	P ₁	d _j	d _j ²	P ₂	d _j	d _j ²	P ₃	d _j	d _j ²
1	39,0	3,66	13,40	33,3	3,33	11,09	29,0	3,57	12,74
2	34,0	1,34	1,80	27,0	2,97	8,82	23,5	1,93	3,72
3	40,2	4,86	23,62	29,8	0,17	0,03	25,1	0,33	0,11
4	32,8	2,54	6,45	29,5	0,47	0,22	24,7	0,73	0,53
5	32,6	2,74	7,51	28,6	1,37	1,88	26,0	0,57	0,32
6	33,6	1,74	3,03	33,0	3,03	9,18	25,0	0,43	0,18
7	38,9	3,56	12,67	28,9	1,07	1,14	24,9	0,53	0,28
8	32,0	3,34	11,16	30,8	0,83	0,69	27,1	1,67	2,79
9	32,8	2,54	6,45	28,9	1,07	1,14	22,3	3,13	9,80
10	37,5	2,16	4,67	29,9	0,07	0,00	26,7	1,27	1,61
	353,4		Δ ₁ ² = 90,76	299,7		Δ ₂ ² = 34,19	254,3		Δ ₃ ² = 32,08
	P ₁ = 35,34			P ₂ = 29,97			P ₃ = 25,43		

Nr.	S ₁	d _j	d _j ²	S ₂	d _j	d _j ²	S ₃	d _j	d _j ²		
1	38,5	2,78	7,73	34,0	4,90	24,01	28,6	2,26	5,11		
2	34,6	1,12	1,25	29,6	0,50	0,25	30,2	3,86	14,90		
3	41,0	5,28	27,88	26,0	3,10	9,61	23,7	2,64	6,97		
4	33,2	2,52	6,35	29,2	0,10	0,01	25,6	0,74	0,55		
5	33,0	2,72	7,40	28,0	1,10	1,21	28,0	1,66	2,76		
6	34,1	1,62	2,62	32,7	3,60	12,96	24,3	2,04	4,16		
7	39,0	3,28	10,76	26,2	2,90	8,41	26,1	0,24	0,06		
8	32,5	3,22	10,37	26,8	2,30	5,29	26,2	0,14	0,02		
9	38,3	2,58	6,66	28,5	0,60	0,36	26,7	0,36	0,13		
10	33,0	2,72	7,40	30,0	0,90	0,81	24,0	2,34	5,48		
357,2 S ₁ = 35,72			Δ ₁ ² = 88,42	291,0 S ₂ = 29,10			Δ ₂ ² = 62,92	263,4 S ₃ = 26,34			Δ ₃ ² = 40,14

În aceste tabele, valorile din cele șase grupe reprezintă cantități de timus exprimate în miligrame. Grupele P_i corespund probei iar grupele S_i standardului. S-au administrat aceleași doze grupelor perechi P_i, S_i iar rația geometrică aleasă a fost 3.

$$E = \frac{1}{4} (P_3 - P_1 + S_3 - S_1) = \frac{1}{4} (25,43 - 35,34 + 26,34 - 35,72) = -4,82;$$

$$F = \frac{1}{3} (P_1 + P_2 + P_3 - S_1 - S_2 - S_3) = \frac{1}{3} (35,34 + 29,97 + 25,43 - 35,72 - 29,10 - 26,34) = -0,14;$$

$$b = \frac{E}{I} = -\frac{4,82}{0,477} = -10,1048;$$

$$M = \frac{F}{b} = \frac{0,14}{10,1048} = 0,01385;$$

r = 1,03; r% = 103,24% față de activitatea declarată;

$$s^2 = \frac{\sum \Delta_i^2}{\sum (n_i - 1)} = \frac{90,76 + 34,19 + 32,08 + 88,42 + 62,92 + 40,14}{54} = \frac{348,51}{54} = 6,4539;$$

numărul mediu de animale pe grupă = 10;

$$\text{varianța } V \text{ a fiecărei medii} = \frac{6,4539}{10} = 0,64539;$$

$$V(E) = \frac{V}{4} = 0,16135;$$

$$V(G) = V = 0,64539;$$

$$A = V(F) = \frac{2V}{3} = 0,43026;$$

$$B = V(b) = \frac{V(E)}{I^2} = \frac{0,16135}{0,477^2} = 0,70914;$$

$$g = \frac{Bt^2}{b^2} = \frac{0,70914 \cdot 2,02^2}{10,1048^2} = 0,028 < 0,1;$$

$$G = \frac{1}{2} (P_3 - P_1 - S_3 + S_1) = \frac{1}{2} (25,43 - 35,34 - 26,34 + 35,72) = -0,265;$$

$$\frac{G}{\sqrt{V(G)}} = \frac{-0,265}{0,64539} = \frac{-0,265}{0,803} = -0,33 < 2,02;$$

$$M_{\text{sup.}}, M_{\text{inf.}} = M \pm \frac{t}{b} \sqrt{A + BM^2} = 0,01385 \pm \frac{2,02}{10,1048}$$

$$= \sqrt{0,43026 + 0,70914 \cdot 0,01385^2} = 0,01385 \pm 0,13113 = 0,14498 \text{ respectiv } \bar{1},88272;$$

$$r_{\text{sup.}} = 1,396; r_{\text{sup.}} \% = 139,6\% \text{ față de activitatea declarată};$$

$$r_{\text{inf.}} = 0,763; r_{\text{inf.}} \% = 76,3\% \text{ față de activitatea declarată};$$

$$H_1 = S_1 + S_3 - 2S_2 = 35,72 + 26,34 - 2 \cdot 29,10 = 3,86;$$

$$H_2 = P_1 + P_3 - 2P_2 = 35,34 + 25,43 - 2 \cdot 29,97 = 0,83;$$

$$\frac{H_1 + H_2}{\sqrt{12V}} = \frac{4,69}{\sqrt{7,7447}} = 1,69 < 2,02;$$

regresiile nu prezintă curbura semnificativă

$$\frac{H_1 - H_2}{\sqrt{12V}} = \frac{3,03}{\sqrt{7,7447}} = 1,09 < 2,02$$

deci testul are valoare.

Exemplul 3 (test 2 + 2 cu dublă încrucișare)

Calculul unei dozări de insulină

Animal	S ₁ (prima parte)	P ₂ (a doua parte)	y = P ₂ - S ₁	d _j	d _j ²
1	24,05	56,10	32,05	-0,43	0,18
2	30,10	72,20	42,10	9,62	92,54
3	30,40	52,08	21,68	-10,80	116,64
4	22,00	56,10	34,10	1,62	2,62
			129,93		Δ ₁ ² = 211,98
			r ₁ = 32,48		

Animal	S_2 (prima parte)	P_1 (a doua parte)	$y = P_1 - S_2$	d_j	d_j^2
5	47,50	18,10	-29,40	4,00	16,00
6	59,50	24,00	-35,50	-2,10	4,41
7	52,00	24,70	-27,30	6,10	37,21
8	51,40	10,00	-41,40	-8,00	64,00
			-133,60		$\Delta_2^2 = 121,62$
			$y_2 = -33,40$		

Animal	S_2 (a doua parte)	P_1 (prima parte)	$y = P_1 - S_2$	d_j	d_j^2
9	60,60	45,04	-15,56	13,94	194,32
10	69,60	32,07	-37,53	-8,03	64,48
11	61,20	36,00	-25,20	4,30	18,49
12	67,09	27,36	-39,73	-10,23	104,65
			-118,02		$\Delta_2^2 = 381,94$
			$y_2 = -29,50$		

Animal	S_1 (a doua parte)	P_2 (prima parte)	$y = P_2 - S_1$	d_j	d_j^2
13	11,80	73,04	61,24	17,19	295,49
14	13,50	41,36	27,86	-16,19	262,12
15	26,60	64,09	37,49	-6,56	43,03
16	11,70	61,32	49,62	5,57	31,02
			176,21		$\Delta_2^2 = 631,66$
			$y_4 = 44,05$		

$$E = \frac{1}{4} (y_1 - y_2 - y_3 + y_4) = \frac{1}{4} (32,48 + 33,40 + 29,50 + 44,05) = \frac{139,43}{4} = 34,86;$$

$$F = \frac{1}{4} (y_1 + y_2 + y_3 + y_4) = \frac{1}{4} (32,48 - 33,40 - 29,50 + 44,05) = \frac{13,63}{4} = 3,41;$$

$$b = \frac{E}{I} = \frac{34,860}{0,301} = 115,81;$$

$$M = \frac{F}{b} = \frac{3,41}{115,81} = 0,02944;$$

$$r = \text{antilog } M = 1,07;$$

activitatea medie procentuală = 107% față de activitatea declarată;

$$s^2 = \frac{\sum \Delta_i^2}{\sum (n_i - 1)} = \frac{121,62 + 211,98 + 631,66 + 381,94}{12} = \frac{1347,20}{12} = 112,27;$$

$$V = \frac{s^2}{2n} = \frac{112,27}{8} = 14,03;$$

$$V(E) = \frac{V}{2} = \frac{14,03}{2} = 7,02;$$

$$A = V(F) = \frac{V}{2} = \frac{14,03}{2} = 7,02;$$

$$B = \frac{V(E)}{I^2} = \frac{7,02}{0,301^2} = \frac{7,02}{0,0906} = 77,48;$$

t-corespunzător la 12 grade de libertate = 2,18;

$$g = \frac{B \cdot t^2}{b^2} = \frac{77,48 \cdot 2,18^2}{115,81^2} = \frac{77,48 \cdot 4,7524}{13411,95} = \frac{368,2159}{13411,95} = 0,0274$$

$$g < 0,1$$

$$M_{\text{sup.}}, M_{\text{inf.}} = M \pm \frac{t}{b} \sqrt{A + BM^2} = 0,02944 \pm 0,05007 = \begin{cases} 0,07951 \\ 1,97937 \end{cases}$$

și respectiv $r_{\text{sup.}} = 1,201$ și $r_{\text{inf.}} = 0,953$; limitele fiduciale de eroare (1, L) = 95 - 121% față de activitatea declarată.

II. Metode bazate pe răspunsuri cuantale (tot sau nimic)

În cazul acestor metode, reacția unui lot de animale cărui i s-a administrat o anumită doză dintr-un preparat se exprimă prin procentul animalelor care răspund pozitiv la această doză. Deoarece nu există decît două posibilități de reacție, răspuns pozitiv sau lipsa răspunsului, aceste metode se mai numesc și metode cu răspuns „tot sau nimic”.

Calculul coeficientului de activitate se efectuează cu ajutorul formulelor din tabelul VI, cu deosebirea că în acest caz se iau ca măsură a mediei pe loturi a efectelor S respectiv P, valorile unei mărimi numită probit obținută prin transformarea procentului de răspunsuri pozitive a fiecărui lot. Probitul unui răspuns depinde linear de logaritmul dozei; valorile lui pentru diverse procente de răspunsuri se află în tabelul XIII.

Tabelul XIII

PROBITURI CORESPUNZĂTOARE PROCENTELOR

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	—	2,67	2,95	3,12	3,25	3,36	3,45	3,52	3,59	3,66
10	3,72	3,77	3,82	3,87	3,92	3,96	4,01	4,05	4,08	4,12
20	4,16	4,19	4,23	4,26	4,29	4,33	4,36	4,39	4,42	4,45
30	4,48	4,50	4,53	4,56	4,59	4,61	4,64	4,67	4,69	4,72
40	4,75	4,77	4,80	4,82	4,85	4,87	4,90	4,92	4,95	4,97
50	5,00	5,03	5,05	5,08	5,10	5,13	5,15	5,18	5,20	5,23
60	5,25	5,28	5,31	5,33	5,36	5,39	5,41	5,44	5,47	5,50
70	5,52	5,55	5,58	5,61	5,64	5,67	5,71	5,74	5,77	5,81
80	5,84	5,88	5,92	5,95	5,99	6,04	6,08	6,13	6,18	6,23
90	6,28	6,34	6,41	6,48	6,55	6,64	6,75	6,88	7,05	7,33
	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	-0,6	0,7	0,8	0,9
99	7,33	7,37	7,41	7,46	7,51	7,58	7,65	7,75	7,88	8,09

Și în cazul acestor metode, pentru a putea aplica formulele de calcul ale coeficientului de activitate din tabelul VI, între doze trebuie să existe relațiile prevăzute în tabelul VIII. În afară de aceasta dozele trebuie alese astfel încît să se evite procentele de răspuns 0% și 100%.

Eroarea testului se determină cu ajutorul tabelului VII, calculînd $V(E)$, $A = V(F)$ și $V(G)$ corespunzător numărului de doze-standard și probă folosite. Singura deosebire constă în faptul că varianța mediei este egală în acest caz cu inversul mărimii ωn ;

$$V = \frac{1}{\omega n} \quad (32)$$

$$\overline{\omega n} = \frac{\omega_1 n_1 + \omega_2 n_2 + \dots + \omega_k n_k}{k} \quad (33)$$

în care:

- ω_i = factor de pondere corespunzător probitului lotului i ;
- n_i = numărul de animale ale lotului i ;
- k = numărul de loturi.

Factorul de pondere al fiecărui lot se află în tabelul XIV, pentru probitul corespunzător procentului de răspuns al lotului respectiv.

Tabelul XIV

FACTORI DE Pondere CORESPUNZĂTORI PROBITURILOR

	1	2	3	4	
0,0	0,001	0,015	0,131	0,439	—
0,1	0,001	0,019	0,154	0,471	0,9
0,2	0,001	0,025	0,180	0,503	0,8
0,3	0,002	0,031	0,208	0,532	0,7
0,4	0,002	0,040	0,238	0,558	0,6
0,5	0,003	0,050	0,269	0,581	0,5
0,6	0,005	0,062	0,302	0,601	0,4
0,7	0,006	0,076	0,336	0,616	0,3
0,8	0,008	0,092	0,370	0,627	0,2
0,9	0,011	0,110	0,405	0,634	0,1
—	0,015	0,131	0,439	0,637	0,0
	8	7	6	5	

În continuare, se calculează „g” conform formulei (25). Pentru ca testul să fie valabil, „g” trebuie să fie mai mic decît 1. Parametrul „t” se află în tabelul II. În cazul metodelor bazate pe răspunsuri cuantale,

Φ (numărul gradelor de libertate) este considerat infinit, deci „t” corespunzător este 1,96.

Se testează apoi paralelismul cu ajutorul formulei (26). Valoarea obținută trebuie să fie mai mică decît 1,96 („t” corespunzător numărului infinit de grade de libertate). În caz contrar testul nu are valoare.

Pentru metodele în care se folosesc trei doze-standard și trei doze-probă este necesar să se efectueze și testul de curbura, conform formulelor (30) și (31) și în acest caz „t” este 1,96.

Exemplu de calcul al unei determinări în care se obțin răspunsuri cuantale: dozarea insulinei folosind acțiunea convulsivantă la șoareci.

Patru loturi de cîte 24 șoareci sînt injectați astfel: două loturi cu probă (doza mare și doza mică) și două loturi cu standard (doza mare și doza mică) și apoi sînt supravegheați timp de 90 min, notînd numărul animalelor care prezintă în acest interval convulsii. Se calculează în continuare procentele corespunzătoare și apoi se extrag din tabelul XIII probiturile pentru fiecare procent și din tabelul XIV se extrag ponderile.

Exemplu de calcul

	Doza U.I./kg	Număr animale/lot (n)	Răspuns pozitiv (convulsii)		Probit (y)	Pondere (ω)	ωn
			Număr animale	Procent %			
S ₁	0,75	24	11	45,8	4,89	0,633	15,192
S ₂	1,50	24	21	87,5	6,15	0,388	9,312
P ₁	0,75	24	11	45,8	4,89	0,633	15,192
P ₂	1,50	24	20	83,3	5,96	0,452	10,848
$\Sigma \omega n = 50,544$							

$$E = \frac{1}{2} (P_2 - P_1 + S_2 - S_1) = \frac{1}{2} (5,96 - 4,89 + 6,15 - 4,89) = 1,165;$$

$$F = \frac{1}{2} (P_1 + P_2 - S_1 - S_2) = \frac{1}{2} (4,89 + 5,96 - 4,89 - 6,15) = -0,095;$$

$$G = P_2 - P_1 - S_2 + S_1 = 5,96 - 4,89 - 6,15 + 4,89 = -0,19;$$

$$b = \frac{E}{I} = \frac{1,17}{0,301} = 3,887;$$

$$I = \text{logaritmul rației dozelor} = \log 2 = 0,301;$$

$$M = \frac{F}{b} = \frac{-0,095}{3,887} = -0,02444 = \bar{1},97556;$$

$r = \text{antilog } M = 0,9453$; $r\% = 94,53\%$ din activitatea declarată;

$$\overline{\omega n} = \frac{\sum \omega n}{k} = \frac{50,544}{4} = 12,636;$$

$$V = \frac{1}{\overline{\omega n}} = \frac{1}{12,636} = 0,07914;$$

$$V(G) = 4V = 0,31656;$$

$$B = V(b) = \frac{V(E)}{I^2} = \frac{0,07914}{0,301^2} = 0,8735;$$

$$g = \frac{Bt^2}{b^2} = \frac{0,8735 \cdot 1,96^2}{3,887^2} = 0,222 < 1;$$

$$\frac{G}{\sqrt{V(G)}} = \frac{-0,19}{\sqrt{0,31656}} = -0,338 < 1,96;$$

$$M_{\text{sup.}}, M_{\text{inf.}} = \frac{M}{1-g} \pm \frac{t}{b(1-g)} \sqrt{A(1-g) + BM^2} = \frac{-0,02444}{0,778} \pm$$

$$\pm \frac{1,96}{3,887 \cdot 0,778} \sqrt{0,07914 \cdot 0,778 + 0,8735 \cdot 0,02444^2} =$$

$$= -0,03141 \pm 0,16150 = \begin{cases} 0,13083 \\ \bar{1},80719 \end{cases}$$

$r_{\text{sup.}} = 1,35$; $r_{\text{inf.}} = 0,64$.

Determinarea DE₅₀ și DL₅₀

Stabilirea dozei eficace 50% sau a dozei mortale 50% este o testare care se bazează de asemenea pe răspunsuri cuantale. De obicei se calculează numai doza probei care produce efect la 50% din animalele de experiență. În cazul în care efectul probei se compară cu efectul unui standard trebuie stabilit și raportul de activitate.

Exemplu: Se înscriu într-un tabel următoarele coloane, separat pentru standard și pentru probă:

1 = x = logaritmul dozei;

2 = număr de animale care reacționează pozitiv (mor) la doza respectivă;

3 = n = numărul total de animale din lot;

4 = procentul animalelor care reacționează pozitiv;

5 = y = probitul corespunzător procentului respectiv;

6 = ω = factor de pondere corespunzător probitudinii;

7 - 12 = produse ale valorilor de mai sus.

1. Calcularea DL₅₀

Standard (s)

1 x	2	3 n	4 %	5 y	6 ω	7 $n\omega$	8 $n\omega x$	9 $n\omega x^2$	10 $n\omega xy$	11 $n\omega y$	12 $n\omega y^2$
0,53148	5	18	28	4,42	0,563	10,134	5,386	2,863	23,806	44,792	197,982
0,55630	7	18	39	4,72	0,618	11,124	6,188	3,442	29,207	52,505	247,825
0,60206	15	18	83	5,95	0,455	8,190	4,931	2,969	29,339	48,730	289,946
						29,448	16,505	9,274	82,352	146,027	735,753

Proba (p)

0,53148	3	18	17	4,05	0,455	8,190	4,353	2,313	17,629	33,169	134,336
0,55630	4	18	22	4,23	0,511	9,198	5,117	2,846	21,644	38,907	164,579
0,60206	14	18	78	5,77	0,511	9,198	5,538	3,334	31,953	53,072	306,228
						26,586	15,008	8,493	71,226	125,148	605,143

Standard

$$D_s = \frac{1}{\sum(n\omega)_s} = \frac{1}{29,448} = 0,033958;$$

$$\bar{x}_s = D_s \sum(n\omega x)_s = 0,033958 \cdot 16,505 = 0,56048;$$

$$\bar{y}_s = D_s \sum(n\omega y)_s = 0,033958 \cdot 146,027 = 4,958;$$

$$E_s = \sum(n\omega xy)_s - \bar{x}_s \sum(n\omega y)_s = 82,352 - 0,56048 \cdot 146,027 = 0,5068;$$

$$F_s = \sum(n\omega x^2)_s - \bar{x}_s \sum(n\omega x)_s = 9,274 - 0,56048 \cdot 16,505 = 0,0233;$$

$$Q_s = \sum(n\omega y^2)_s - \bar{y}_s \sum(n\omega y)_s = 735,753 - 4,958 \cdot 146,027 = 11,751;$$

$$b_s = \frac{E_s}{F_s} = \frac{0,5068}{0,0233} = 21,75;$$

$$x_{50}(s) = \log DL_{50}(s) = \bar{x}_s + \frac{5 - \bar{y}_s}{b_s} = 0,56048 + \frac{5 - 4,958}{21,75} = 0,56241;$$

$$DL_{50}(s) = 3,65 \text{ g/kg masă corporală};$$

Proba

$$D_p = \frac{1}{\sum(n\omega)_p} = \frac{1}{26,586} = 0,0376;$$

$$\bar{x}_p = D_p \sum(n\omega x)_p = 0,0376 \cdot 15,008 = 0,56430;$$

$$\bar{y}_p = D_p \sum(n\omega y)_p = 0,0376 \cdot 125,148 = 4,705;$$

$$E_p = \Sigma(n\omega xy)_p - \bar{x}_p \Sigma(n\omega y)_p = 71,226 - 0,5643 \cdot 125,148 = 0,605;$$

$$F_p = \Sigma(n\omega x^2)_p - \bar{x}_p \Sigma(n\omega x)_p = 8,493 - 0,5643 \cdot 15,008 = 0,024;$$

$$Q_p = \Sigma(n\omega y^2)_p - \bar{y}_p \Sigma(n\omega y)_p = 605,143 - 4,705 \cdot 125,148 = 16,32;$$

$$b_p = \frac{E_p}{F_p} = \frac{0,605}{0,024} = 25,21;$$

$$x_{50}(p) = \log DL_{50}(p) = \bar{x}_p + \frac{5 - \bar{y}_p}{b_p} = 0,5643 + \frac{5 - 4,705}{25,21} = 0,5760;$$

$$DL_{50}(p) = 3,767 \text{ g/kg masă corporală.}$$

2. Testarea paralelismului

Grade de libertate = 1

$$B_s \text{ (varianța lui } b_s) = \frac{1}{F_s} = \frac{1}{0,0233} = 42,918;$$

$$B_p \text{ (varianța lui } b_p) = \frac{1}{F_p} = \frac{1}{0,0240} = 41,666;$$

$$\chi_{\text{par.}}^2 = \frac{(b_p - b_s)^2}{B_p + B_s} = \frac{(25,21 - 21,75)^2}{41,666 + 42,918} = \frac{11,9716}{84,584} = 0,14153 < 3,84.$$

Cele două regresii doză-efect (standard și probă) prezintă un paralelism corespunzător dacă $\chi_{\text{par.}}^2$, calculat este mai mic decât 3,84 care reprezintă valoarea lui χ^2 din tabele, pentru $p = 0,05$ și un grad de libertate (tabelul XV).

3. Testarea linearității

Grade de libertate = număr doze-standard + număr doze-probă - 2 = 3 + 3 - 2 = 4.

$$\chi_{\text{lin.}}^2 = Q_p + Q_s - b_p E_p - b_s E_s = 16,32 + 11,751 - 25,21 \cdot 0,605 - 21,75 \cdot 0,5068 = 1,796 < 9,488.$$

Cele două regresii prezintă o linearitate corespunzătoare dacă valoarea calculată pentru $\chi_{\text{lin.}}^2$ este mai mică decât valoarea χ^2 din tabele, pentru $p = 0,05$ și gradele de libertate respective (tabelul XV).

4. Calcularea raportului de activitate

$$b = \frac{E_s + E_p}{F_s + F_p} = \frac{0,5068 + 0,605}{0,0233 + 0,024} = 23,50;$$

$$M' = \frac{\bar{y}_p - \bar{y}_s}{b} = \frac{4,705 - 4,958}{23,50} = -0,0107;$$

$$M = \text{logaritmul raportului de activitate} = \bar{x}_s - \bar{x}_p + M' = 0,56048 - 0,5643 - 0,0107 = -0,01452 (\bar{1},98548);$$

$$r = \text{raportul de activitate standard/probă} = \text{antilog } M = 0,9671;$$

$$r\% = \text{antilog } (2 + M) = 96,71\%.$$

5. Calcularea limitelor fiduciale ale raportului de activitate

$$V = \frac{1}{\Sigma(n\omega)_s} + \frac{1}{\Sigma(n\omega)_p} = \frac{1}{29,448} + \frac{1}{26,586} = 0,07157;$$

$$B = \frac{1}{F_s + F_p} = \frac{1}{0,0233 + 0,024} = 21,14;$$

$$t = 1,96 \text{ (pentru } p = 0,05 \text{ și infinit - grade de libertate);}$$

$$g = \frac{Bt^2}{b^2} = \frac{21,14 \cdot 1,96^2}{23,50^2} = 0,1470;$$

$M_{\text{sup.}}, M_{\text{inf.}}$ = logaritmi limitelor superioară și inferioară ai raportului de

$$\text{activitate} = (\bar{x}_s - \bar{x}_p) + \frac{M'}{1-g} \pm \frac{t}{b(1-g)} \sqrt{V(1-g) + BM'^2} =$$

$$= (0,56048 - 0,5643) + \frac{-0,0107}{1-0,1470} \pm \frac{1,96}{23,50(1-0,1470)} \times$$

$$\times \sqrt{0,07157(1-0,1470) + 21,14 \cdot 0,0107^2} =$$

$$= -0,01636 \pm 0,0246 = \begin{cases} -0,04099 (\bar{1},95901) \\ +0,00824 \end{cases}$$

$$r_{\text{sup.}} = 1,019; r_{\text{sup.}} \% = 101,90\%;$$

$$r_{\text{inf.}} = 0,9106; r_{\text{inf.}} \% = 91,00\%.$$

6. Calcularea limitelor fiduciale ale DL_{50}

a) Standard

$$V_{X_{50}} = \frac{1}{b_s} \sqrt{\frac{1}{\Sigma(n\omega)_s} + \frac{(x_{50} - \bar{x}_s)^2}{F_s}};$$

$$V_{X_{50}} = \frac{1}{21,75} \sqrt{\frac{1}{29,448} + \frac{(0,56241 - 0,56048)^2}{0,0233}} = 0,008492;$$

$$t = 1,96;$$

$$\log \text{ lim. } DL_{50} = x_{50} \pm Vt = 0,56241 \pm 0,008492 \cdot 1,96 = \begin{cases} 0,57905; \\ 0,54577 \end{cases}$$

$$\text{lim. sup. } DL_{50} = 3,793 \text{ g/kg masă corporală};$$

$$\text{lim. inf. } DL_{50} = 3,514 \text{ g/kg masă corporală.}$$

b) Probă

$$V_{x_{50}} = \frac{1}{25,21} \sqrt{\frac{1}{26,586} + \frac{(0,5760 - 0,5643)^2}{0,024}} = 0,0082;$$

$$Vt = 0,0082 \cdot 1,96 = 0,01607;$$

$$\log \text{lim. DL}_{50} = 0,5760 \pm 0,01607 = \begin{cases} 0,59207; \\ 0,55993; \end{cases}$$

$$\text{lim. sup. DL}_{50} = 3,909 \text{ g/kg masă corporală};$$

$$\text{lim. inf. DL}_{50} = 3,630 \text{ g/kg masă corporală}.$$

Combinarea determinărilor independente de activitate. Se recomandă combinarea rezultatelor a două sau mai multe determinări independente de activitate ale aceleiași probe, atunci când se urmărește să se obțină un raport de activitate mai veridic, bazat pe un număr mai mare de cazuri individuale.

Prin determinări independente de activitate se înțeleg determinări compuse fiecare dintr-o serie de rezultate pentru standard și o serie de rezultate pentru probă.

Pentru a combina rezultatele unor astfel de determinări se calculează pentru fiecare din ele un coeficient ponderat de activitate, pe baza coeficientului de activitate respectiv și a unor factori de pondere, apoi se efectuează media acestor coeficienți ponderați de activitate.

Factorii de pondere se calculează diferit, în funcție de gradul de omogenitate a răspunsurilor individuale. De aceea, pentru combinarea rezultatelor, este necesar să se efectueze în primul rând un test de omogenitate și în al doilea rând să se calculeze media coeficienților ponderați de activitate și a limitelor fiduciale.

1. Testarea omogenității rezultatelor independente

Această operație se efectuează cu ajutorul unui test χ^2 . Se calculează în primul rând factorul de pondere (ω) al fiecărui logaritm al coeficientului de activitate (M), conform formulelor (34) și (35), care se aplică după mărimea parametrului (g) al determinării relective:

$$g < 0,1; \omega = \frac{b^2}{A + BM^2} \tag{34}$$

$$0,1 < g < 1,0; \omega = \frac{b^2(1-g)^2}{A(1-g) + BM^2} \tag{35}$$

Formulele (34) și (35) pot fi trecute într-o formă mai simplă, comună pentru orice valoare a lui $g < 1$, calculând în prealabil L (intervalul logaritm fiducial) conform formulei (36);

$$L = M_{sup.} - M_{inf.} \tag{36}$$

în care:

$M_{sup.}$ = logaritmul limitei superioare a coeficientului de activitate;
 $M_{inf.}$ = logaritmul limitei inferioare a coeficientului de activitate.

Cu ajutorul lui L , formulele (34) și (35) devin:

$$\omega = \frac{4 \cdot t^2}{L^2} \tag{37}$$

În continuare, se efectuează pentru fiecare determinare independentă, produsele: ωM și ωM^2 , apoi se calculează sumele acestor valori pentru toate determinările independente care urmează să fie combinate: $\Sigma \omega M$ și $\Sigma \omega M^2$, precum și suma ponderilor determinărilor independente ($\Sigma \omega$). Cu ajutorul acestor valori se calculează parametrul χ^2 .

$$\chi^2 = \Sigma \omega M^2 - \frac{(\Sigma \omega M)^2}{\Sigma \omega} \tag{38}$$

Observație. În cazul în care la unele dintre dozările independente care se combină a fost necesară corectarea coeficientului de activitate, în formula (38), nu însă și în celelalte formule (34 – 37), valorile M respective vor avea înțelesul de $\log r_c$ în loc de $\log r$.

2. Calcularea mediei ponderate a logaritmilor coeficienților de activitate

Dacă valoarea χ^2 calculată este mai mică decât aceea existentă în tabelul XV, pentru un număr de grade de libertate ($n - 1$), în care „ n ” reprezintă numărul de determinări independente care urmează să fie combinate, atunci valorile intermediare sînt compatibile și media ponderată a logaritmilor coeficienților de activitate (\bar{M}) se calculează conform formulei:

$$\bar{M} = \frac{\Sigma \omega M}{\Sigma \omega} \tag{39}$$

Tabelul XV

VALORILE LUI χ^2 ($p = 0,05$)

n	χ^2	n	χ^2	n	χ^2
1	3,84	13	22,36	25	37,7
2	5,99	14	23,68	26	38,9
3	7,82	15	25,00	27	40,1
4	9,49	16	26,30	28	41,3
5	11,07	17	27,59	29	42,6
6	12,59	18	28,87	30	43,8
7	14,07	19	30,1	40	55,8
8	15,51	20	31,4	50	67,5
9	16,92	21	32,7	60	79,1
10	18,31	22	33,9	70	90,5
11	19,68	23	35,2	80	101,9
12	21,03	24	36,4	100	124,3

Dacă χ^2 calculat este superior celui din tabelul XV se folosesc în loc de ponderile ω semiponderile ω' , calculate conform formulei:

$$\omega' = \frac{1}{V + v} \quad (40)$$

în care:

$$V = \frac{1}{\omega} \quad (41)$$

$$v = \frac{\sum M^2 - \frac{(\sum M)^2}{n}}{n-1} - \frac{\sum V}{n} \quad (42)$$

în care:

v = varianța valorii individuale M .

În acest caz, media ponderată a logaritmului coeficientului de activitate se calculează cu ajutorul semiponderilor ω' , conform formulei:

$$\bar{M} = \frac{\sum \omega' M}{\sum \omega'} \quad (39')$$

Pentru a se obține limitele fiduciale ale lui \bar{M} se calculează în prealabil eroarea standard ($s_{\bar{M}}$):

$$s_{\bar{M}} = \sqrt{\frac{1}{\sum \omega'}} \text{ sau } s_{\bar{M}} = \sqrt{\frac{1}{\sum \omega'}} \quad (43)$$

în care:

$\sum \omega$, ($\sum \omega'$) = suma tuturor ponderilor (semiponderilor) logaritmulor coeficienților de activitate ai determinărilor independente.

Limitele fiduciale se obțin conform formulei:

$$\bar{M}_{\text{sup.}}, \bar{M}_{\text{inf.}} = \bar{M} \pm t s_{\bar{M}} \quad (44)$$

în care „ t ” reprezintă valoarea teoretică din tabelul II, corespunzătoare la suma gradelor de libertate ($\sum \Phi$) a tuturor determinărilor independente care sînt combinate.

$$\bar{r}_{\text{sup.}} = \text{antilog } \bar{M}_{\text{sup.}}; \bar{r}_{\text{inf.}} = \text{antilog } \bar{M}_{\text{inf.}} \quad (45)$$

Limitele fiduciale procentuale în raport cu activitatea declarată sînt $100 r_{\text{sup.}}$, respectiv $100 r_{\text{inf.}}$.

Dacă limitele procentuale astfel calculate se încadrează în intervalul prevăzut în monografia respectivă se poate calcula coeficientul mediu de activitate al probei (\bar{r}) ca antilogaritmul lui \bar{M} :

$$\bar{r} = \text{antilog } \bar{M} \quad (46)$$

Exemplu de combinare a trei determinări independente de ACTH:

Determinarea I

$$M = 0,06555;$$

$$M_{\text{sup.}} = 0,42887;$$

$$M_{\text{inf.}} = -0,27104;$$

$$L = 0,69991;$$

$$L^2 = 0,4899;$$

$$\Phi = 54;$$

$$t = 2,01;$$

$$\omega = \frac{4t^2}{L^2} = \frac{4 \cdot 2,01^2}{0,4899} = 32,98;$$

$$M^2 = 0,0043;$$

$$\omega M^2 = 0,1418;$$

$$\omega M = 2,16.$$

Determinarea a II-a

$$M = -0,0837;$$

$$M_{\text{sup.}} = 0,2217;$$

$$M_{\text{inf.}} = -0,4163;$$

$$L = 0,6380;$$

$$L^2 = 0,407;$$

$$\Phi = 51;$$

$$t = 2,01,$$

$$\omega = \frac{4t^2}{L^2} = \frac{4 \cdot 2,01^2}{0,407} = 39,70;$$

$$M^2 = 0,007;$$

$$\omega M^2 = 0,2779;$$

$$\omega M = -3,323.$$

Determinarea a III-a

$$M = 0,0331;$$

$$M_{\text{sup.}} = 0,3837;$$

$$M_{\text{inf.}} = -0,2863;$$

$$\begin{aligned}
 L &= 0,670; \\
 L^2 &= 0,449; \\
 \Phi &= 54; \\
 t &= 2,01; \\
 \omega &= \frac{4t^2}{L^2} = \frac{4 \cdot 2,01^2}{0,449} = 35,99; \\
 M^2 &= 0,0011; \\
 \omega M^2 &= 0,0396; \\
 \omega M &= 1,191; \\
 \Sigma \omega &= 32,98 + 39,70 + 35,99 = 108,67; \\
 \Sigma \omega M &= 2,16 - 3,323 + 1,191 = 0,028; \\
 (\Sigma \omega M)^2 &= 0,00078; \\
 \Sigma \omega M^2 &= 0,1418 + 0,2779 + 0,0396 = 0,4593; \\
 \bar{x}^2 &= \Sigma \omega M^2 - \frac{(\Sigma \omega M)^2}{\Sigma \omega} = 0,4593 - \frac{0,00078}{108,67} = 0,4593; \\
 \bar{M} &= \frac{\Sigma \omega M}{\Sigma \omega} = \frac{0,0280}{108,67} = 0,00026; \\
 s_{\bar{M}} &= \sqrt{\frac{1}{\Sigma \omega}} = \sqrt{\frac{1}{108,67}} = 0,096; \\
 \Phi_1 + \Phi_2 + \Phi_3 &= 169; \\
 t &= 1,96; \\
 \bar{M}_{\text{sup.}}, \bar{M}_{\text{inf.}} &= \bar{M} \pm t s_{\bar{M}} = 0,00026 \pm 1,96 \cdot 0,096 = \\
 &= 0,18842 \text{ și respectiv} \\
 &= -0,18790 (\bar{1},81210); \\
 \bar{r} &= \text{antilog } \bar{M} = 1,0006; \bar{r}\% = 100,06\%; \\
 \bar{r}_{\text{sup.}} &= 1,543; \bar{r}_{\text{sup.}}\% = 154,3\%; \\
 \bar{r}_{\text{inf.}} &= 0,649; \bar{r}_{\text{inf.}}\% = 64,9\%.
 \end{aligned}$$

IX.G. CONTROLUL PREPARATELOR RADIOFARMACEUTICE

Radioactivitatea (activitatea) este proprietatea radionuclizilor de a emite spontan particule încărcate sau radiații gama sau de a emite radiații X ca urmare a capturii electronilor orbitali.

Prevederi generale. Nuclidul (A_ZM) este o specie atomică (M) caracterizată prin numărul de protoni (număr atomic Z) și de neutroni (N) din nucleu (suma acestora reprezentând numărul de masă A) și prin starea energetică a nucleului său și care prezintă un timp de înjumătățire mai mare de 10^{-8} s.

Izotopii unui element sînt nuclizi cu același număr atomic, dar cu numere de masă diferite și cu aceeași comportare chimică.

Radioizotopii sînt izotopi radioactivi.

Radionuclizii sînt nuclizi radioactivi care se transformă spontan în alți nuclizi radioactivi sau stabili. Radionuclidul este caracterizat prin constanta de dezintegrare (λ), prin timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) și prin natura și energia radiațiilor sale. Energia este exprimată în electronvolți (eV), kiloelectronvolți (keV) sau megaelectronvolți (MeV).

Radioactivitatea unui preparat radiofarmaceutic se definește prin numărul de dezintegrări sau transformări nucleare pe unitatea de timp care au loc într-o cantitate dată din acel preparat.

Transformările nucleare ale radionuclizilor pot consta din următoarele procese, grupate sau singulare: emisie de particule încărcate, tranziție izomeră (TI), captură electronică (CE).

Emisie de particule încărcate. Particulele încărcate emise de nucleu pot fi: particule alfa (α) (nuclee de heliu cu număr de masă egal cu 4), sau particule beta (β) (electroni încărcăți negativ — negatroni — β^- sau încărcăți pozitiv — pozitroni — β^+). Radionuclizii care conțin în nucleele lor un exces de protoni față de neutroni emit pozitroni (β^+). Radionuclizii care conțin în nucleele lor un exces de neutroni față de protoni emit negatroni (β^-).

În același timp cu particulele beta se emit și neutrini (greu detectabili) și în urma acestei tranziții radioactive energia particulelor beta variază continuu între zero și o anumită valoare maximă, caracteristică fiecărui radionuclid ($E_{\beta \text{ max.}}$).

Emisia de particule încărcate poate fi însoțită de emisie de radiații gama (γ).

Puterea penetrantă a fiecărei radiații variază considerabil cu natura și energia sa. Astfel, radiațiile alfa sînt absorbite total în solide sau în lichide, într-un strat cu o grosime de cel mult câteva zeci de micrometri; radiațiile beta sînt absorbite total într-un strat cu o grosime de la câțiva milimetri pînă la câțiva centimetri; radiațiile gama sînt puternic penetrante, fiind atenuate în materie conform unei legi exponențiale.

Tranziția izomeră este tranziția radioactivă între două stări energetice ale unui nucleid în care starea energetică excitată este caracterizată printr-un timp de înjumătățire măsurabil experimental (cel puțin 10^{-8} s). Starea energetică excitată cu timpul de înjumătățire mai mare de 10^{-8} s se numește stare metastabilă (izomeră); se notează cu litera „m” adăugată la numărul de masă al radionucleidului respectiv. Tranziția izomeră nu modifică numărul atomic sau numărul de masă al nucleidului inițial, ci produce numai dezexcitarea acestuia prin emisie de radiații gama.

Captura electronică este procesul prin care nucleul captează unul din electronii orbitali ai atomului. Transformarea are loc în nucleele instabile, cu exces de protoni și are ca efect asupra atomului inițial micșorarea numărului atomic cu o unitate, conform reacției:



Ca urmare a capturii electronice se emit radiații X.

Emisia de radiații X se produce și în cadrul fenomenului de *tranziție prin conversiune internă* (OI). În acest caz, are loc o tranziție radioactivă între două stări energetice ale unui radionucleid în care diferența de energie este transmisă direct unuia dintre electronii orbitali, expulzat din atom ca urmare a acestui fenomen. Tranziția prin conversiune internă nu modifică numărul atomic sau numărul de masă al radionucleidului inițial, ci produce numai reducerea energiei acestuia.

Toate tipurile de radiații pot fi ușor detectate datorită energiei lor mari, care determină excitări și ionizări în mediul pe care îl străbat (cu excepția neutrinilor). De la aceste proprietăți provine și denumirea de radiații nucleare sau radiații ionizante. Datorită acestor caracteristici, prezența radionucleizilor este detectată în cantități extrem de mici, imperceptibile prin alte metode.

Prin *timp de înjumătățire* ($T_{1/2}$) se înțelege intervalul de timp în care numărul de nuclee de un anumit tip, prezente inițial într-o sursă radioactivă, se reduce prin dezintegrare la jumătate. Timpul de înjumătățire se exprimă în secunde, minute, ore, zile, ani.

Constanta de dezintegrare (constantă radioactivă, constantă de transformare λ) reprezintă probabilitatea de dezintegrare a unui nucleu sau a unei particule elementare raportată la unitatea de timp. Unitatea de măsură SI pentru constanta de dezintegrare este secunda la minus unu (s^{-1}).

Conversiunea între timpul de înjumătățire și constanta de dezintegrare se obține conform formulelor:

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda} \quad (2)$$

$$\lambda = \frac{0,693}{T_{1/2}} \quad (3)$$

Prin *dezintegrare radioactivă* se înțelege o transformare nucleară în care nucleul emite una sau mai multe particule. Dezintegrarea radioactivă, caracteristică fiecărui radionucleid, urmează o lege exponențială.

Radioactivitatea la un timp dat se calculează conform formulei:

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t} \quad (4)$$

în care:

- A_t = radioactivitatea la timpul t ;
- A_0 = radioactivitatea la timpul $t = 0$;
- λ = constantă de dezintegrare;
- e = baza logaritmilor naturali.

Radioactivitatea specifică este raportul dintre radioactivitatea preparatului analizat și masa elementului sau a compusului marcat; se exprimă în unități becquerel sau curie pe gram sau pe miligram și se calculează conform formulei:

$$A_s = \frac{L \cdot 0,693}{(A_r \text{ sau } M_r) T_{1/2}} \quad (5)$$

în care:

- A_s = radioactivitate specifică;
- L = numărul lui Avogadro;
- A_r = masă atomică relativă;
- M_r = masă moleculară relativă;
- $T_{1/2}$ = timp de înjumătățire.

Sursa radioactivă este o substanță radioactivă (în stare lichidă, solidă sau gazoasă) folosită pentru proprietatea ei de a emite radiații nucleare.

Sursa închisă este o substanță radioactivă protejată de contactul cu mediul înconjurător cu ajutorul unor materiale solide și inactice, sau cu ajutorul unui înveliș protector rezistent, pentru a preveni contaminarea și dispersia radioactivității în timpul manipularilor.

Sursa deschisă este o substanță radioactivă folosită fără a fi protejată și care vine în contact direct cu mediul înconjurător. În această categorie de surse intră și preparatele radiofarmaceutice și compuși marcați radioactiv care sînt analizați din punct de vedere calitativ și cantitativ în unități nucleare specializate.

Purtătorul este un izotop stabil al radionucleidului analizat, care se adaugă unui produs radioactiv în aceeași formă chimică cu aceea în care se prezintă produsul marcat. De obicei, purtătorul se adaugă produsului a cărui masă radioactivă raportată la radioactivitatea de 1 Ci este foarte mică (de ex. masa sursei de 1 Ci de ^{131}I este de $0,8 \cdot 10^{-16}$ g). La preparatele radiofarmaceutice cu purtător, pentru a avea rezultate bune în controlul purității radiochimice, la determinarea cromatografică se folosește o soluție care conține purtătorul (de ex. la preparatele radiofarmaceutice marcate cu iod radioactiv se folosește în acest scop o soluție care conține ca purtător iodură de sodiu R 1 g/l, precum și iodat de sodiu R 2 g/l și hidrogenocarbonat de sodiu R 10 g/l).

Fondul de radiații este constituit din impulsurile înregistrate de echipamentul de măsurare și se datorează radiațiilor cosmice, radioactivității

prezente în detector, materialelor de ecranare și radioactivității surselor radioactive din apropiere. Orice măsurare a radioactivității trebuie corectată prin scăderea fondului de radiații din valoarea obținută.

Puritatea chimică este raportul, exprimat procentual, dintre masa substanței prezente sub forma chimică declarată și masa totală a substanței conținute în sursă.

Puritatea radionuclidică este raportul, exprimat procentual, dintre radioactivitatea declarată a radionuclidului analizat și radioactivitatea totală a sursei.

Puritatea radiochimică este raportul, exprimat procentual, dintre radioactivitatea declarată a radionuclidului analizat, care se află prezent în sursă sub forma chimică declarată și radioactivitatea totală a aceluiași radionuclid prezent în sursă.

Concentrația radioactivă este radioactivitatea unui radionuclid raportată la unitatea de volum a soluției în care acesta este dizolvat.

Aparatură. Detectarea radiațiilor nucleare electromagnetice sau corpusculare se bazează pe interacțiunea acestora cu materia. Sistemul de detectare a radiațiilor nucleare este format dintr-un contor (detector de radiații) și dintr-o instalație auxiliară de măsurare. În volumul sensibil al contorului au loc procesele de interacțiune prin care radiațiile incidente cedează, parțial sau complet, energia lor contorului. În funcție de tipul instalației auxiliare de măsurare, informația furnizată de contor se exprimă prin numărul de impulsuri, prin viteză de numărare sau prin curent de ionizare. În funcție de tipul informației furnizate există contoare bazate pe colectarea ionilor în gaz (camere de ionizare), contoare cu scintilație cu cristale de iodură de sodiu activată cu talii (NaI/Tl), contoare cu scintilatoare lichide și contoare cu semiconductori de germaniu activat cu litiu (Ge/Li).

Timpul mort este intervalul minim de timp dintre două înregistrări succesive efectuate de un contor.

După sensibilitatea contoarelor, timpul mort poate varia de la sute de microsecunde, la contoarele Geiger-Müller, pînă la câteva microsecunde, la contoarele cu scintilație. Evenimentele nucleare, care se produc în timpul mort al contorului, nu pot fi înregistrate, ceea ce constituie pierderi de înregistrare (contorizare) a impulsurilor. Aparatura folosită pentru măsurarea radioactivității are o corecție determinată pentru timpul mort.

Concentrația radioactivă a probei de analizat trebuie astfel aleasă încît numărătorul de particule folosit să poată înregistra toate impulsurile cu o abatere de $\pm 0,1\%$.

Contoarele Geiger-Müller sînt condensatoare formate dintr-un cilindru din metal sau din sticlă metalizată ori grafitată, cu rol de catod și dintr-un fir metalic subțire de wolfram sau de molibden întins de-a lungul axei cilindrului, cu rol de anod. Spațiul dintre electrozi se umple cu hidrogen, argon sau halogeni, la o presiune de 6 — 26,6 kPa (50 — 200 mmHg).

Principiul de funcționare al contoarelor Geiger-Müller se bazează pe faptul că fiecărei particule sau radiații gama care pătrunde în contor în urma proceselor de interacțiune caracteristice îi corespunde o pereche de

ioni în spațiul dintre electrozi, care produce prin ionizare în avalanșă un impuls de tensiune în instalația de numărare.

Contoarele cu scintilație sînt ansambluri formate dintr-un cristal de scintilație, un fotocod și un fotomultiplicator electronic închis într-un înveliș opac pentru lumină.

Principiul de funcționare al contoarelor cu scintilație se bazează pe emisie slabă de lumină (scintilație) a unor cristale de scintilație, sub acțiunea radiațiilor nucleare. Lumina produsă prin scintilație cade pe un fotocod foarte sensibil la lumină, smulgînd din acesta fotoelectroni care formează un curent fotoelectric. Acesta este amplificat într-un fotomultiplicator electronic și este folosit în instalațiile de numărare pentru măsurarea radiațiilor nucleare incidente pe cristal.

Principalele caracteristici ale contorului cu scintilație sînt:

- sensibilitate ridicată (eficacitate mare pentru toate tipurile de radiații nucleare, inclusiv pentru radiațiile gama);
- putere de rezoluție mare și timp mort foarte mic (de ordinul 10^{-1} s);
- capacitate de a selecta particulele după energia lor și de a măsura această energie;
- durată de funcționare îndelungată.

Identificare. Radionuclizii pot fi identificați prin timpul de înjumătățire, prin natura energiilor și a radiațiilor emise sau prin ambele caracteristici, conform prevederilor din monografia respectivă.

a. *Măsurarea timpului de înjumătățire* se efectuează cu aparatura de detectare potrivită (cameră de ionizare, contor Geiger-Müller sau contor cu scintilație). Proba de analizat se ia în lucru ca atare, diluată, sau evaporată la siccitate după o diluare prealabilă. Concentrația radioactivă a probei luate în lucru trebuie astfel aleasă încît să nu fie nici prea mică pentru a împiedica determinarea a cel puțin trei timpi de înjumătățire și nici prea mare pentru a produce fenomenul de pierdere la înregistrare, datorat timpului mort al contorului Geiger-Müller sau unei coincidențe forțate într-un contor cu scintilație. Dacă proba de analizat este lichidă, aceasta trebuie să fie bine închisă în recipiente; dacă soluția se evaporă, reziduul trebuie să se acopere cu un strat foarte subțire de acetat de celuloză, întrucît absorbția radiației analizate în acesta trebuie să fie neglijabilă. Proba astfel preparată se măsoară de fiecare dată în aceleași condiții geometrice (identitatea volumelor soluțiilor și a recipientelor) și la intervale care corespund aproximativ cu timpul de înjumătățire al radionuclidului. Numărătorul folosit se controlează înainte și după măsurare și, dacă este cazul, se efectuează corecții la variațiile de numărare. În funcție de timpul la care se efectuează determinările și de valorile obținute cu numărătoarele de particule se trasează o curbă; se notează pe abscisă timpii (în minute, ore sau zile) și pe ordonată logaritmul numărului de impulsuri înregistrat pe unitatea de timp.

Timpul de înjumătățire calculat cu ajutorul curbei trasate trebuie să prezinte o abatere de $\pm 5\%$ față de timpul de înjumătățire prevăzut în monografia respectivă.

b. *Determinarea naturii și a energiei radiațiilor.* Natura și energia radiațiilor pot fi determinate prin trasarea curbei de absorbție și prin folosirea spectrometriei. Trasarea curbei de absorbție este frecvent folosită pentru identificarea radiațiilor beta, iar spectrometria este folosită pentru identificarea radiațiilor gama.

Trasarea curbei de absorbție se folosește pentru emițătorii beta puri, atunci când nu există spectrometru pentru radiații beta. La măsurarea probelor care conțin emițătorii de radiații beta trebuie să se respecte aceleași condiții geometrice la fiecare determinare în parte. Între sursă și contor se interpun succesiv cel puțin șase ecrane de aluminiu cu masa unității de suprafață crescătoare și se înregistrează numărul de impulsuri pentru fiecare. Se constată o descreștere a ratei numărării pînă cînd la ecranul cu masa cea mai mare a unității de suprafață nu se înregistrează decît impulsurile proprii ale contorului. Se trasează o curbă, notînd pe abscisă masa unității de suprafață a ecranului exprimată în miligrame pe centimetru pătrat și pe ordonată logaritmul numărului de impulsuri pe minut, pentru fiecare ecran în parte.

În aceleași condiții se lucrează cu un etalon.

Pentru obținerea rezultatelor se ia în calcul partea mediană a curbei care este, de obicei, dreaptă.

Coefficientul de absorbție masic depinde de energia radiației beta și de proprietățile fizice și chimice ale ecranului și se calculează pe baza curbei de absorbție, conform formulei:

$$\mu = \frac{2,303}{m_2 - m_1} (\log A_1 - \log A_2) \quad (6)$$

în care:

- μ = coeficient de absorbție masic (în centimetri pătrați pe miligram);
- m_1 = masa unității de suprafață a ecranului celui mai ușor (în miligrame pe centimetru pătrat);
- m_2 = masa unității de suprafață a ecranului celui mai greu (în miligrame pe centimetru pătrat);
- A_1 = număr de impulsuri pentru m_1 ;
- A_2 = număr de impulsuri pentru m_2 .

Coefficientul de absorbție masic astfel calculat trebuie să difere cu $\pm 10\%$ față de coeficientul de absorbție masic stabilit în aceleași condiții cu un etalon.

Spectrometria gama se bazează pe proprietatea pe care o au unele substanțe (scintilatoare) de a produce cuante de lumină cînd vin în contact cu radiațiile gama. Intensitatea luminoasă este proporțională cu energia disipată în scintilator, care este transformată de aparatura folosită în impulsuri electrice cu amplitudinea sensibil proporțională cu energia disipată a radiațiilor gama.

Prin analiza impulsurilor formate, cu ajutorul unui analizor de impulsuri, se obține un spectru de energii ale radionuclidului cu care este marcat sau impurificat preparatul radiofarmaceutic de analizat. Conform sche-

mei de dezintegrare a radionuclidului de analizat, spectrele gama prezintă unul sau mai multe fotopicuri care corespund energiilor fiecărei radiații gama. În acest mod se pot identifica în spectrul gama și fotopicurile altor radionuclizi, cu alte caracteristici fizice, care pot impurifica un preparat radiofarmaceutic. Aspectul spectrului gama variază în funcție de tipul contorului folosit. De aceea, este necesară etalonarea cu surse de referință care conțin același radionuclid.

Contoarele cu semiconductori dispun de o rezoluție foarte bună în energie și pot decela radionuclizii cu energie apropiată sau procentual mai redusă.

Raportul dintre energia gama și numărul de canale se poate stabili folosind surse de radiații gama cu energie cunoscută.

Identificarea impurităților radionuclidice la radionuclizii cu timp de înjumătățire mic se efectuează conform prevederilor de la „Măsurarea timpului de înjumătățire”.

Caracteristicile fizice generale ale radionuclizilor care intră în componența preparatelor radiofarmaceutice sînt prevăzute în tabel.

CARACTERISTICILE FIZICE ALE RADIONUCLIZILOR CARE INTRĂ ÎN COMPONENTA PREPARATELOR RADIOFARMACEUTICE

Radionuclid	Timp de înjumătățire	Tipul de dezintegrare și energiile particulelor (în megaelectronvolți)	Abundența în β^- și β^+ sau captura electronică (în procente)	Energie gama (în megaelectronvolți)	Abundența în radiații gama (în procente)	Abundența în electroni de conversiune internă (în procente)
1	2	3	4	5	6	7
^{198}Au	2,7 zile	β^- 0,290 0,966 1,370	1 99 0,025	Radiații X(K) 0,015 0,083	13 2,8	
				0,412 0,676 1,088	95,8 1 0,2	
^{137}Cs	30 ani	β^- 0,512 1,174	95 5	0,662	86	9,5
^{60}Co	271 zile	CE	100	0,014	9,5	79,2
				0,122	85,6	2,0
				0,136	10,6	1,6
				0,720	0,2	
^{60}Co	71,3 zile	β^+ 0,474	15,0	0,511 0,810	99,4	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
		CE		0,863 1,675	0,81 0,6	
⁶⁰ Co	5,27 ani	β ⁻ 0,318 1,491	99,9 0,1	1,173 1,332 2,160	99,9 100 0,001	
⁶¹ Cr	27,7 zile	CE	100	0,320	9,9	
⁶⁹ Fe	45,6 zile	β ⁻ 0,138 0,281 0,478 1,573	1,1 45,0 53,0 0,3	0,143 0,197 0,346 1,095 1,295	0,8 2,3 0,3 53,0 43,0	
³² P	14,3 zile	β ⁻ 1,710	100			
⁶⁷ Ga	78,3 ore (3,26 zile)	CE	100	0,910 0,930 0,185 0,209 0,300 0,394	3,1 35,4 20,8 2,3 15,3 4,2	
^{113m} In	99,8 minute (1,7 ore)	TI	100	Radiații X(K) 0,029 0,393	24 64,9	
¹²⁵ I	60 zile	CE	100	Radiații X(K) 0,028 0,035	141 7	93,0
¹³¹ I	8,08 zile	β ⁻ 0,248 0,304 0,334 0,606 0,806	2,1 0,6 7,4 89,7 0,7	0,080 0,284 0,364 0,637 0,723	2,6 6,1 81,2 7,3 1,8	4,5 0,4 1,5
¹⁹⁷ Hg	64,9 ore	CE	100	Radiații X(K) 0,017 0,069 0,077 0,191	52 73 19,3 0,6	80,7 1,2
²⁰³ Hg	47 zile	β ⁻ 0,214	100	Radiații X(K) 0,078 0,279	12,8 81,5	18,5
⁹⁹ Mo	66,7 ore	β ⁻ 0,250 0,448 0,880 1,234	0,3 17,0 1,0 80,0	0,041 0,140 0,181 0,372 0,740 0,780	2,6 5,6 10,0 1,3 13,8 4,8	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
¹⁸⁶ Re	90,6 ore	β ⁻ 0,940 1,077	21,5 71,0	Radiații X(K) 0,058 0,123 0,137	10,2 0,6 9,5	
⁷⁵ Se	118,6 zile	CE	100	Radiații X(K) 0,012 0,024 0,066 0,097 0,121 0,136 0,197 0,265 0,280 0,304 0,401	56 0,03 1,0 3,1 16,4 55,5 1,3 58,6 25,2 1,3 12,9	5,6 0,3 2,7 0,7 1,6 0,03 0,4 0,2 0,1
¹¹³ Sn	118 zile	CE	100	Radiații X(K) 0,029 0,255	de la Indiu 1,8	
^{99m} Tc	6 ore	TI	100	0,002 0,140 0,142	0 99 0,04	99 0,11 1,36
²⁰¹ Tl	73,1 ore	β ⁺ 0,031 0,052 0,084	2,7 7,4 15	Radiații X(K) 0,069 0,135 0,167	95 2,6 9,8	
¹³³ Xe	5,29 zile	β ⁻ 0,266 0,346	0,7 99,3	Radiații X(K) 0,04 0,081	47 37	64,5
¹⁶⁹ Yb	30,7 zile	CE	100	Radiații X(K) 0,059 0,063 0,093 0,110 0,118 0,131 0,177 0,198 0,308	151 45 2,4 18,0 1,3 11,0 22,0 36,0 10,0	10 11,8 41,0 3,3 13,5 13,0 16,0 1,0

Măsurarea radioactivității. Măsurarea absolută a radioactivității unui preparat radiofarmaceutic se poate efectua dacă se cunoaște schema de dezintegrare a radionuclidului și dacă dispozitivul de măsurare este așezat în 4π pentru a înregistra radiațiile emise în toate direcțiile.

De obicei, măsurarea radioactivității se efectuează comparativ cu un etalon, acordând o atenție deosebită condițiilor geometrice de măsurare. Pentru aceste măsurări se folosesc: contorul Geiger-Müller, camera de ionizare, contorul proporțional, contorul cu scintilație și contorul cu semiconductor.

Contorul Geiger-Müller se folosește pentru detectarea radiațiilor beta sau beta-gama. Contorul cu scintilație cu cristale de iodură de sodiu activată cu taliu și contorul cu semiconductor de germaniu activat cu litiu sînt folosiți pentru măsurarea radiațiilor gama.

În cazul anumitor aparate (de ex. contorul Geiger-Müller cu fereastră subțire și contorul cu scintilație cu cristal plat) se efectuează măsurători exacte dacă se evaporă soluția și reziduul obținut se acoperă cu un strat foarte subțire de acetat de celuloză.

Dispozitivele de măsurare se etalonează la intervale mici de timp cu ajutorul unor surse închise ale unui radionuclid cu viață lungă.

Radioactivitatea unui radionuclid la un timp dat se calculează cu ajutorul timpului de înjumătățire al radionuclidului respectiv, prin înlocuiera constantei de dezintegrare din formula (4) cu formula (3):

$$A_t = A_0 e^{-\frac{0,693 \cdot t}{T_{1/2}}} \quad (7)$$

Prin trecere la logaritmi zecimali rezultă:

$$\log A_t = \log A_0 - \frac{0,693 \cdot t}{2,302 \cdot T_{1/2}} \quad (8)$$

Conform acestei formule se calculează și corecțiile de dezintegrare.

Radioactivitatea la un alt timp față de timpul la care se efectuează determinarea poate fi calculată din ecuația exponențială (7) sau din tabele sau poate fi obținută grafic din curba stabilită pentru fiecare radionuclid în parte.

Toate prevederile privind radioactivitatea trebuie să fie însoțite și de precizări asupra datei sau, dacă este necesar, și asupra orei la care s-a efectuat măsurarea.

Toate măsurările de radioactivitate trebuie corectate prin scăderea fondului de radiații din valoarea obținută. În cazul unor probe cu radioactivitate mare trebuie să se facă de asemenea o corecție pentru pierderea prin coincidență. Corecția pentru pierderea prin coincidență trebuie efectuată înaintea corecției pentru fondul de radiații.

Măsurarea radioactivității corespunde la o probabilitate de dezintegrare nucleară și prezintă variații statistice semnificative. De aceea, trebuie să se înregistreze un număr suficient de impulsuri pentru a ține seama de variațiile numărului de dezintegrări într-un interval de timp prestabilit.

O abatere de $\pm 1\%$ se obține dacă se măsoară probe care prezintă un număr de impulsuri cuprins între 10 000 și 20 000/min.

În Sistemul Internațional (S.I), radioactivitatea se exprimă în becquereli (Bq). Un becquerel reprezintă o dezintegrare radioactivă pe secundă.

În vechiul sistem de măsuri, radioactivitatea se exprima în curie (Ci). Un curie reprezintă $3,7 \cdot 10^{10}$ dezintegrări radioactive pe secundă.

Relațiile de conversiune între unitățile celor două sisteme de măsuri sînt:

$$\begin{aligned} 1 \text{ Ci} &= 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq} = 37 \text{ GBq}; \\ 1 \text{ mCi} &= 3,7 \cdot 10^7 \text{ Bq} = 37 \text{ MBq}; \\ 1 \mu\text{Ci} &= 3,7 \cdot 10^4 \text{ Bq} = 37 \text{ kBq}; \\ 1 \text{ Bq} &= 2,7 \cdot 10^{-11} \text{ Ci}; \\ 1 \text{ GBq} &= 27,027 \text{ mCi}; \\ 1 \text{ MBq} &= 27,027 \mu\text{Ci}; \\ 1 \text{ kBq} &= 27,027 \text{ nCi}. \end{aligned}$$

Determinarea purității radionuclidice. Pentru determinarea purității radionuclidice se folosește de obicei spectrometria gama, deoarece majoritatea radionuclizilor emit radiații gama, iar energiile acestora sînt caracteristice fiecărui radionuclid. Se pot astfel identifica radionuclizii emițători gama sau beta-gama și se pot estima impuritățile radionuclidice prin energiile lor caracteristice. Nu se pot detecta însă radionuclizii emițători beta. Folosirea detectorilor cu semiconductor Ge(Li) dă o rezoluție sporită față de folosirea detectorilor cu cristal scintilator de NaI(Tl), mărind precizia spectrometrului gama.

Spectrometria gama poate fi aplicată la detectarea urmelor de impurități radionuclidice de viață mai lungă decît radionuclidul principal, dacă se lasă un timp suficient ca radionuclidul principal să se dezintegreze. Folosirea separărilor chimice ale substanței principale și examinarea reziduului permite, de asemenea, creșterea eficienței spectrometriei gama.

Prin urmărirea descreșterii în timp a amplitudinii energiilor caracteristice din spectrul gama se poate stabili perioada de înjumătățire a radionuclidului principal și a impurităților radionuclidice pentru identificare.

Determinarea purității radiochimice. Eventualele impurități radioactive prezente în preparatele radiofarmaceutice se pot separa prin diferite metode: cromatografie pe hîrtie, cromatografie pe strat subțire, electroforeză pe hîrtie sau pe suport de acetat de celuloză etc.

Pentru determinarea purității radiochimice prin cromatografie pe hîrtie se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe hîrtie” (IX.C.26.1). Se folosește o bandă de hîrtie cromatografică cu lungimea de 30 cm și cu lățimea de 2,5 cm care este însemnată pe margine din centimetru în centimetru și se fixează linia de start la 5 cm de la partea inferioară, fiind seama de sensul de migrare. Pe linia de start a benzii de hîrtie cromatografică se aplică soluția de analizat, diluată dacă este necesar, astfel încît să prezinte la măsurare între 10 000 și 20 000 impulsuri pe minut în 10 μ l și se usucă la aer (în nișă).

La preparatele radiofarmaceutice cu purtător, pe linia de start a benzii de hirtie cromatografică se aplică o soluție care conține un purtător (concentrația și componentele acesteia sînt prevăzute în monografia respectivă), se lasă să se usuce la aer, dacă nu se prevede altfel, dse aplică în același loc soluția de analizat și se lasă din nou să se usuce la aer. Banda de hirtie cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu dezvoltant, se lasă pînă cînd acesta a parcurs distanța prevăzută în monografia respectivă, se scoate, se usucă la aer și se măsoară radioactivitatea, fie de-a lungul cromatogramei cu ajutorul unor contoare adecvate prevăzute cu un colimator sub care glisează banda de hirtie cromatografică, fie prin tăierea acesteia centimetru cu centimetru și măsurarea radioactivității fiecărei porțiuni.

Valorile Rf ale petelor de pe cromatogramă, atît pentru radionuclidul de analizat, cît și pentru eventualele impurități prezente, pot fi stabilite prin comparare cu valorile Rf ale petelor corespunzătoare unor substanțe de referință aplicate pe o altă bandă de hirtie cromatografică și cromatografiate în aceleași condiții cu radionuclidul de analizat. Aceste valori Rf se stabilesc prin măsurarea radioactivității fiecărei pete și sînt prevăzute în monografiile respective.

Calculul purității radiochimice se efectuează prin raportarea radioactivității impurităților la totalul radioactivității înregistrate pe banda de hirtie cromatografică și exprimarea procentuală a radioactivității datorate preparatului radiofarmaceutic analizat. Atît pentru radioactivitatea datorată impurităților, cît și pentru radioactivitatea datorată preparatului radiofarmaceutic se fac corecțiile pentru fondul de radiații.

Impurități pirogene. Dacă în monografia respectivă se prevede controlul impurităților pirogene, acesta se efectuează conform prevederilor de la „Impurități pirogene“ (IX.F.10), luînd toate precauțiile necesare evitării iradierii și împrăstierii deșeurilor radioactive (unități specializate, personal instruit, mijloace adecvate de protecție).

Pentru toate preparatele radiofarmaceutice se recomandă verificarea de către producător a absenței impurităților pirogene în solvenți și în celelalte substanțe auxiliare folosite.

Sterilitate. Preparatele radiofarmaceutice pentru administrare parenterală trebuie să fie sterile. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității“ (IX.F.2), respectînd normele de securitate nucleară referitoare la regimul de lucru cu surse de radiații nucleare.

Preparatele radiofarmaceutice pentru administrare parenterală trebuie să fie preparate în condiții care să excludă orice posibilitate de contaminare microbiană și să asigure sterilitatea.

În unele cazuri, datorită timpului scurt de înjumătățire al preparatului radiofarmaceutic, acesta se distribuie și se folosește înainte de a obține rezultatul de la „Controlul sterilității“.

Conservare. Trebuie să se respecte normele de securitate nucleară, regimul de lucru cu surse de radiații nucleare deschise și normele de radioprotecție, pentru a evita posibilitatea de iradiere a personalului și descompunerea preparatului.

În timpul conservării, recipientele se pot brunifica datorită radiației emise. Această brunificare nu înseamnă întotdeauna o alterare a preparatului.

Recipientele cu preparate radiofarmaceutice sub formă de soluții sau de capsule trebuie protejate în containere prevăzute cu un cartuș de hirtie absorbantă, cu un tampon de vată și cu un capac pentru a se evita scurgerile și împrăștierea lichidului sau a capsulelor, care pot contamina pe manipulator și incita de păstrare.

Datorită particularității preparatelor radiofarmaceutice de a-și micșora cu timpul concentrația radioactivă și din cauza modificărilor de ordin chimic care se produc ca urmare a iradierii interne în soluție, acestea trebuie folosite într-un timp scurt sau foarte scurt. Perioada de valabilitate a preparatelor radiofarmaceutice care conțin un radionuclid cu timp de înjumătățire mic este de cel mult trei timpi de înjumătățire. Dacă timpul de înjumătățire este mare, perioada de valabilitate este de cel mult 6 luni de la data măsurării radioactivității.

Etichetare. Eticheta recipientelor cu preparate radiofarmaceutice trebuie să corespundă prevederilor generale naționale și internaționale cerute de existența radioactivității.

Pe eticheta recipientelor cu preparate radiofarmaceutice sub formă de soluție sau de suspensie trebuie prevăzute următoarele :

- denumirea preparatului;
- denumirea producătorului;
- numărul lotului sau al seriei;
- volumul soluției sau al suspensiei;
- radioactivitatea pe recipient și pe mililitru soluție sau suspensie la data și, dacă este cazul, la ora la care s-a făcut măsurarea radioactivității (în becquereli și în curie);
- schema grafică de radioactivitate.

Pe eticheta recipientelor cu preparate radiofarmaceutice sub formă de capsule trebuie prevăzute următoarele :

- denumirea preparatului;
- numărul total al capsulelor;
- radioactivitatea pe capsulă și pe numărul total de capsule (în becquereli și în curie);
- denumirea substanței folosite ca absorbant.

Pe containere și pe ambalaje trebuie prevăzute următoarele :

- „pentru diagnostic“ sau „pentru uz terapeutic“;
- „injectabil“ sau „oral“;
- radioactivitatea preparatului radiofarmaceutic (în becquereli și în curie);
- temperatura de conservare;
- schema grafică de radioactivitate;
- perioada de valabilitate.

X. SOLUȚII VOLUMETRICE. INDICATORI. REACTIVI

X.1. SOLUȚII VOLUMETRICE

Soluțiile volumetrice (soluții titrate) sînt soluții cu o concentrație bine stabilită, folosite în analiza volumetrică.

În FR X, concentrația soluțiilor volumetrice este exprimată, în conformitate cu SI, în numărul de moli de substanță conținut într-un litru de soluție (molaritate — mol/l) .

Substanțe chimice de referință — s.r. — (titrosubstanțe). Se folosesc la prepararea soluțiilor volumetrice, prin cîntărirea și dizolvarea acestora într-un anumit volum de solvent sau la stabilirea concentrației unei soluții volumetrice și calcularea factorului de molaritate al acesteia.

Substanțele chimice de referință trebuie să aibă o compoziție bine definită, să fie stabile, să prezinte un înalt grad de puritate, să reacționeze cu alte substanțe conform unor ecuații simple și bine cunoscute și să fie solubile în solventul ales, cu obținerea unor soluții stabile.

Concentrațiile soluțiilor volumetrice pot fi de molaritate exactă (1 mol/l, 0,5 mol/l, 0,1 mol/l, 0,01 mol/l etc.) sau de molaritate aproximativă.

În cazul soluțiilor volumetrice de molaritate exactă, cîntărirea substanței chimice de referință la balanța analitică se efectuează pînă la zecimala prevăzută în text. Molaritatea aproximativă a soluțiilor volumetrice, preparate din substanțe care nu îndeplinesc condițiile substanțelor chimice de referință, se determină experimental cu ajutorul unei substanțe chimice de referință, stabilindu-se în același timp și factorul de molaritate.

Factorul de molaritate (F) arată de cîte ori o soluție volumetrică de molaritate aproximativă este mai concentrată sau mai diluată decît soluția corespunzătoare de molaritate exactă și servește pentru conversiunea volumului soluției de molaritate aproximativă în volumul corespunzător al soluției de molaritate exactă. Factorul de molaritate are ca indice molaritatea la care se referă ($F_{0,1 \text{ mol/l}}$; $F_{0,01 \text{ mol/l}}$ etc.).

Pentru determinarea factorului de molaritate se stabilește, în prealabil, molaritatea soluției. Se cîntărește la balanța analitică o cantitate de substanță chimică de referință, corespunzătoare unui volum de aproximativ 20 — 30 ml soluție volumetrică, se dizolvă într-un volum corespunzător de apă sau de alt solvent prevăzut, se adaugă indicatorul și se titreză

cu soluția căreia urmează să i se stabilească molaritatea, pînă la virajul indicatorului.

Factorul de molaritate se stabilește:

a. pe o substanță chimică de referință

$$F_{x \text{ mol/l}} = \frac{M_1}{M_0} \quad (1)$$

în care:

$F_{x \text{ mol/l}}$ = factor de molaritate;
 M_1 = molaritate aproximativă;
 M_0 = molaritate exactă.

dar:

$$M_1 = \frac{m \cdot 1000}{M_r \cdot V \cdot n} \quad (2)$$

în care:

m = masa de substanță chimică de referință (în grame);
 M_r = masa moleculară relativă a substanței chimice de referință (în grame);
 V = volumul de soluție volumetrică folosit la titrare (în mililitri);
 n = cantitatea de substanță chimică de referință (în moli) care reacționează cu 1 mol substanță din care s-a preparat soluția căreia i se stabilește molaritatea.

Prin înlocuirea lui M_1 din formula (1) rezultă:

$$F_{x \text{ mol/l}} = \frac{m \cdot 1000}{M_r \cdot V \cdot n \cdot M_0} \quad (3)$$

$$\frac{M_r \cdot n \cdot M_0}{1000} = Q_{x \text{ mol/l}}$$

$Q_{x \text{ mol/l}}$ reprezintă masa de substanță chimică de referință care reacționează cu titrul (masa pe mililitru) corespunzător molarității exacte a soluției căreia i se stabilește factorul de molaritate.

Prin înlocuirea termenilor respectivi din formula (3) rezultă:

$$F_{x \text{ mol/l}} = \frac{m}{Q_{x \text{ mol/l}} \cdot V} \quad (4)$$

Valoarea $Q_{x \text{ mol/l}}$ este prevăzută la prepararea fiecărei soluții volumetrice.

Se stabilește media aritmetică a rezultatelor obținute pe trei determinări care nu trebuie să difere între ele cu mai mult de 0,1%.

b. cu o soluție volumetrică cu factor de molaritate cunoscut

$$F_{x \text{ mol/l}} = \frac{V_0 \cdot F_{k \text{ mol/l}}}{V} \quad (5)$$

în care:

$F_{x \text{ mol/l}}$ = factor de molaritate;
 V_0 = volumul de soluție volumetrică cu factor de molaritate cunoscut, folosit la titrare (în mililitri);
 $F_{k \text{ mol/l}}$ = factorul de molaritate al soluției volumetrică folosite la titrare;
 V = volumul de soluție volumetrică, căreia i se stabilește factorul de molaritate (în mililitri).

Se stabilește media aritmetică a rezultatelor obținute pe trei determinări care nu trebuie să difere între ele cu mai mult de 0,1%.

Factorul de molaritate al soluțiilor volumetrică preparate cu substanțe chimice de referință este 1,0000.

Soluțiile volumetrică diluate (0,01 mol/l, 0,02 mol/l, 0,001 mol/l etc.) se prepară din soluții volumetrică mai concentrate, al căror volum se măsoară cu biureta, prin diluare cu același solvent, într-un balon cotat; soluția volumetrică obținută are practic același factor de molaritate cu acela al soluției din care a fost preparată.

La prepararea soluțiilor volumetrică se folosește apă proaspăt fiartă și răcită.

La soluțiile volumetrică nestabile, factorul de molaritate se stabilește înainte de folosire (hidroxid de potasiu în alcool, monobromură de iod etc.).

La dozările în mediu neapos se folosesc solvenți anhidri care nu conțin mai mult de 0,5% m/V apă.

Soluțiile volumetrică se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Factorul de molaritate se verifică periodic, mai ales atunci când există variații de temperatură.

La titrările bromatometrică, la cele în mediu neapos, precum și în alte cazuri prevăzute în monografia respectivă se efectuează și o probă-martor.

Acid clorhidric (M_r 36,46)

Soluția 1 mol/l conține 36,46 g HCl în 1 000 ml.

Soluția 0,5 mol/l conține 18,23 g HCl în 1 000 ml.

Soluția 0,1 mol/l conține 3,646 g HCl în 1 000 ml.

Soluția 0,02 mol/l conține 0,7292 g HCl în 1 000 ml.

Soluția 0,01 mol/l conține 0,3646 g HCl în 1 000 ml.

Preparare. Soluțiile de acid clorhidric 1 mol/l, 0,5 mol/l și 0,1 mol/l se prepară din 85 ml acid clorhidric (R) ($d_{20}^{20} \sim 1,19$), 42,5 ml și respectiv 8,5 ml acid clorhidric (R), care se diluează cu apă la 1 000 ml.

Factorul de molaritate al acestor soluții se stabilește astfel: 2 g (1 g respectiv 0,2 g) hidrogenocarbonat de potasiu (s.r.) se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 0,1 ml metiloranj-soluție (I) și se titreză cu acid clorhidric 1 mol/l (0,5 mol/l respectiv 0,1 mol/l) pînă la colorație portocalie. Soluția se încălzește la fierbere timp de 2 min, se răcește și se continuă titrarea pînă la colorație portocalie ($Q_{1 \text{ mol/l}} = 0,1001$; $Q_{0,5 \text{ mol/l}} = 0,05005$; $Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,01001$).

Soluțiile de acid clorhidric 0,02 mol/l și 0,01 mol/l se prepară la nevoie, prin diluarea soluției 0,1 mol/l, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămâne același.

Acid percloric (M_r 100,5)

Soluția 0,1 mol/l conține 10,05 g HClO_4 în 1 000 ml.

Soluția 0,05 mol/l conține 5,025 g HClO_4 în 1 000 ml.

Soluția 0,01 mol/l conține 1,005 g HClO_4 în 1 000 ml.

Prepararea soluției de acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru. 9 ml acid percloric (R) ($d_{20}^{20} \sim 1,67$) se amestecă cu 300 ml acid acetic anhidru (R), se adaugă 20 ml anhidridă acetică (R), se răcește și se completează cu acid acetic anhidru (R) la 1 000 ml.

Factorul de molaritate al soluției 0,1 mol/l se stabilește astfel: 0,3 g hidrogenoftalat de potasiu (s.r.) uscat, în prealabil, la 120 °C timp de 2 h, se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, într-un amestec format din 25 ml acid acetic anhidru (R) și 25 ml cloroform (R) neutralizat în prezența a 0,05 ml galben de metanil în dioxan (I). După răcire se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru până la colorație roșu-vioacee ($Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,02042$).

Prepararea soluției de acid percloric 0,1 mol/l în dioxan. 9 ml acid percloric (R) ($d_{20}^{20} \sim 1,67$) se amestecă cu 300 ml dioxan (R) și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 0,3 g hidrogenoftalat de potasiu (s.r.) uscat, în prealabil, la 120 °C timp de 2 h, se dizolvă, prin încălzire la aproximativ 40 °C, într-un amestec format din 25 ml acid acetic anhidru (R) și 25 ml cloroform (R), neutralizat, în prealabil, în prezența a 0,05 ml galben de metanil în dioxan (I). După răcire se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în dioxan până la colorație roșu-vioacee ($Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,02042$).

Soluțiile de acid percloric 0,05 mol/l și 0,01 mol/l se prepară la nevoie, prin diluarea soluției 0,1 mol/l, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămâne același.

Acid sulfuric (M_r 98,08)

Soluția 0,5 mol/l conține 49,04 g H_2SO_4 în 1 000 ml.

Soluția 0,25 mol/l conține 24,52 g H_2SO_4 în 1 000 ml.

Soluția 0,05 mol/l conține 4,904 g H_2SO_4 în 1 000 ml.

Soluția 0,01 mol/l conține 0,9808 g H_2SO_4 în 1 000 ml.

Soluția 0,005 mol/l conține 0,4904 g H_2SO_4 în 1 000 ml.

Preparare. Soluțiile de acid sulfuric 0,5 mol/l, 0,25 mol/l și 0,05 mol/l se prepară din 30 ml acid sulfuric (R) ($d_{20}^{20} \sim 1,84$), 15 ml și respectiv 3 ml acid sulfuric (R) care se amestecă, cu precauție, cu 500 ml apă, se răcește și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate al acestor soluții se stabilește astfel: 3 g (1,5 g respectiv 0,3 g) hidrogenocarbonat de potasiu (s.r.) se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 0,05 ml metiloranj-soluție (I) și se titrează cu acid sulfuric 0,5 mol/l (0,25 mol/l respectiv 0,05 mol/l) până la colorație portocalie.

Soluția se încălzește la fierbere timp de 2 min, se răcește și se continuă titrarea până la colorație portocalie ($Q_{0,5 \text{ mol/l}} = 0,1001$; $Q_{0,25 \text{ mol/l}} = 0,05005$; $Q_{0,05 \text{ mol/l}} = 0,01001$).

Soluțiile de acid sulfuric 0,01 mol/l și 0,005 mol/l se prepară la nevoie, prin diluarea soluției 0,05 mol/l, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămâne același.

Bromat de potasiu (M_r 167,0)

Soluția 0,0167 mol/l (0,1 N) conține 2,783 g KBrO_3 în 1 000 ml.

Preparare. 2,783 g bromat de potasiu (s.r.) recristalizat și uscat, în prealabil, la 150 °C până la masă constantă, se dizolvă în 200 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Factorul de molaritate al soluției este 1,0000.

Clorhidrat de papaverină (M_r 375,9)

Soluția 0,01 mol/l conține 3,759 g $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ în 1 000 ml.

Preparare. 3,759 g clorhidrat de papaverină (s.r.) uscat, în prealabil, pe silicagel anhidru (R) timp de 24 h, se dizolvă în 300 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Factorul de molaritate al soluției este 1,0000.

Se conservă ferit de lumină, timp de cel mult 30 de zile.

Clorură de bariu (M_r 244,3)

Soluția 0,1 mol/l conține 24,43 g $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ în 1 000 ml.

Preparare. 24,4 g clorură de bariu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: la 15,0 ml clorură de bariu 0,1 mol/l se adaugă 85 ml apă, 4 ml amoniac concentrat (R), 0,5 — 1 mg metalfaleină (I) și se titrează cu edetat disodic 0,1 mol/l (al cărui factor de molaritate se stabilește în prezența indicatorului metalfaleină). Când soluția colorată în albastru-violet începe să se decoloreze se adaugă 50 ml alcool (R) și se continuă titrarea până la decolorarea soluției.

Dicromat de potasiu (M_r 294,2)

Soluția 0,0167 mol/l (0,1 N) conține 4,903 g $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ în 1 000 ml.

Preparare. 4,903 g dicromat de potasiu (s.r.) uscat, în prealabil, la 120 — 150 °C până la masă constantă, se dizolvă în 200 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Factorul de molaritate al soluției este 1,0000.

Edetat disodic (etilendiaminotetraacetat disodic; complexonă III) (M_r 372,2)

Soluția 0,1 mol/l conține 37,82 g $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ în 1 000 ml.

Soluția 0,05 mol/l conține 18,61 g $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ în 1 000 ml.

Soluția 0,001 mol/l conține 0,3722 g $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ în 1 000 ml.

Preparare. Soluțiile de edetat disodic 0,1 mol/l și 0,05 mol/l se prepară din 37,82 g (respectiv 18,61 g) edetat disodic (R) care se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate al acestor soluții se stabilește astfel: 0,16 g (respectiv 80 mg) zinc granule (R) (spălat, în prealabil, cu acid clorhidric 100 g/l R, apoi cu apă și uscat în exsicator) se dizolvă în volumul minim necesar de acid clorhidric (R), se diluează cu 5 ml apă și se adaugă câteva picături de apă de brom (R). Se încălzește la aproximativ 40 °C pînă cînd soluția devine incoloră, se răcește și se diluează cu 100 ml apă. Se adaugă tampon amoniacal pH 10,0 (R) pînă la dizolvarea precipitatului format, câteva cristale de eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,1 mol/l (respectiv 0,05 mol/l) pînă la colorație albastru net ($Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,00654$; $Q_{0,05 \text{ mol/l}} = 0,00327$).

Soluția de edetat disodic 0,001 mol/l se prepară la nevoie, prin diluarea soluției 0,05 mol/l, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămîne același.

Hidroxid de potasiu (M_r 56,11)

Soluția 1 mol/l în apă sau în alcool conține 56,11 g KOH în 1 000 ml.

Soluția 0,5 mol/l în alcool conține 28,05 g KOH în 1 000 ml.

Soluția 0,1 mol/l în apă sau în alcool conține 5,611 g KOH în 1 000 ml.

Prepararea soluției de hidroxid de potasiu 1 mol/l în apă. 65 g hidroxid de potasiu (R) se dizolvă în 50 ml apă. După 24 h se decantează lichidul limpede și se completează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 1 000 ml.

Prepararea soluțiilor de hidroxid de potasiu în alcool. Soluțiile de hidroxid de potasiu 1 mol/l și 0,5 mol/l în alcool se prepară din 65 g (respectiv 30 g) hidroxid de potasiu (R) care se dizolvă în 40 ml (respectiv 20 ml) apă; după răcire, se agită, timp de 5 min, cu 500 ml alcool purificat (la 12 g hidroxid de potasiu R se adaugă 1 200 ml alcool R și câteva fragmente de porțelan poros, într-un balon cu dop rodat și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, timp de 30 min; alcoolul se distilează) și se completează cu alcool purificat la 1 000 ml. După 24 h se decantează lichidul limpede.

Factorul de molaritate al acestor soluții se stabilește înainte de folosire astfel: la 25,0 ml hidroxid de potasiu 1 mol/l (respectiv 0,5 mol/l) se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu acid clorhidric de molaritate corespunzătoare pînă la dispariția colorației roz.

Soluția de hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în apă se prepară la nevoie, prin diluarea soluției 1 mol/l în apă, cu factor de molaritate recent stabilit, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămîne același.

Soluția de hidroxid de potasiu 0,1 mol/l în alcool se prepară la nevoie, prin diluarea soluției 0,5 mol/l în alcool, cu factor de molaritate recent stabilit, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămîne același.

Se păstrează în recipiente bine închise, prevăzute cu dop de cauciuc, ferit de lumină.

Hidroxid de sodiu (M_r 40,00)

Soluția 1 mol/l conține 40,00 g NaOH în 1 000 ml.

Soluția 0,5 mol/l conține 20,00 g NaOH în 1 000 ml.

Soluția 0,1 mol/l conține 4,000 g NaOH în 1 000 ml.

Soluția 0,02 mol/l conține 0,8000 g NaOH în 1 000 ml.

Soluția 0,01 mol/l conține 0,4000 g NaOH în 1 000 ml.

Preparare. Soluțiile de hidroxid de sodiu 1 mol/l și 0,5 mol/l se prepară din 50 g (respectiv 25 g) hidroxid de sodiu (R) (spălat, în prealabil, cu 100 ml respectiv 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită) care se dizolvă în 50 ml (respectiv 25 ml) apă. După 24 h, lichidul limpede se decantează și se completează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 1 000 ml.

Soluția de hidroxid de sodiu 0,1 mol/l se prepară prin diluarea soluției 1 mol/l.

Factorul de molaritate al acestor soluții se stabilește astfel: 1,5 g (0,5 g respectiv 0,2 g) acid oxalic (s.r.) se dizolvă în 100 ml (50 ml respectiv 25 ml) apă proaspăt fiartă și răcită. Se adaugă 0,1 ml fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 mol/l (0,5 mol/l respectiv 0,1 mol/l) pînă la colorație roz ($Q_{1 \text{ mol/l}} = 0,06305$; $Q_{0,5 \text{ mol/l}} = 0,03152$; $Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,00630$).

Soluțiile de hidroxid de sodiu 0,02 mol/l și 0,01 mol/l se prepară la nevoie, prin diluarea soluției 1 mol/l, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămîne același.

Se păstrează în recipiente bine închise, prevăzute cu dop de cauciuc.

Iod (M_r 253,8)

Soluția 0,05 mol/l conține 12,69 g I_2 în 1 000 ml.

Soluția 0,01 mol/l conține 2,538 g I_2 în 1 000 ml.

Soluția 0,005 mol/l conține 1,269 g I_2 în 1 000 ml.

Preparare. Soluția de iod 0,05 mol/l se prepară din 12,7 g iod (R) care se dizolvă într-o soluție obținută din 36 g iodură de potasiu (R) în 50 ml apă și se diluează cu apă la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 0,12 g trioxid de arsen (s.r.) se dizolvă prin încălzire, dacă este necesar, în 20 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l. Se diluează cu 40 ml apă, se neutralizează cu acid clorhidric 1 mol/l (indicator fenolftaleină), se adaugă 2 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) și se titrează cu iod 0,05 mol/l; spre sfîrșitul titrării se adaugă 5 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea pînă la colorație albastru persistent ($Q_{0,05 \text{ mol/l}} = 0,00494$).

Soluțiile de iod 0,01 mol/l și 0,005 mol/l se prepară, la nevoie, prin diluarea soluției 0,05 mol/l, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămîne același.

Iodat de potasiu (M_r 214,0)

Soluția 0,05 mol/l conține 10,70 g KIO_3 în 1 000 ml.

Soluția 0,0167 mol/l (0,1 N) conține 3,567 g KIO_3 în 1 000 ml.

Soluția 0,00167 mol/l (0,01 N) conține 0,3567 g KIO_3 în 1 000 ml.

Preparare. 10,70 g (3,567 g respectiv 0,3567 g) iodat de potasiu (s.r.) uscat, în prealabil, la 130 °C pînă la masă constantă, se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Factorul de molaritate al soluției este 1,0000.

Laurilsulfat de sodiu (M_r 288,4)

Soluția 0,01 mol/l conține 2,884 g $C_{12}H_{25}NaO_4S$ în 1 000 ml.

Preparare. 2,884 g laurilsulfat de sodiu (R) se dizolvă în 800 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate al soluției se stabilește astfel: 0,10 g clorhidrat de trihexifenidil (*s.r.*) se dizolvă în 20 ml apă, într-un flacon cu dop rodat, se adaugă 20 ml cloroform (*R*) și 5 ml galben de dimetil în alcool-soluție acidă (*I*). Se agită energic pînă cînd faza apoasă devine incoloră și se titrează cu laurilsulfat de sodiu 0,01 mol/l pînă la apariția colorației roz în faza cloroformică ($Q_{0,01 \text{ mol/l}} = 0,00338$).

Metaperiodat de sodiu (M_r 213,9)

Soluția 0,1 mol/l conține 21,39 g NaIO_4 în 1 000 ml.

Soluția 0,05 mol/l conține 10,69 g NaIO_4 în 1 000 ml.

Preparare. 21,39 g (respectiv 10,69 g) metaperiodat de sodiu (*s.r.*) uscat, în prealabil, la 105 °C pînă la masă constantă, se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Factorul de molaritate al soluției este 1,0000.

Metoxid de sodiu (M_r 54,02)

Soluția 0,1 mol/l conține 5,402 g NaOCH_3 în 1 000 ml.

Preparare. 2,5 g sodiu (*R*), proaspăt curățat și tăiat în fragmente mici, se dizolvă în 150 ml metanol absolut (*R*) răcit pe gheață și se completează cu benzen (*R*) la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 0,12 g acid benzoic (*s.r.*) se dizolvă într-un amestec format din 5 ml metanol absolut (*R*) și 20 ml benzen (*R*), se adaugă 0,1 ml albastru de timol în dimetilformamidă (*I*) și se titrează cu metoxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație albastră ($Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,01221$).

Factorul de molaritate se verifică frecvent.

Nitrat de argint (M_r 169,9)

Soluția 0,1 mol/l conține 16,99 g AgNO_3 în 1 000 ml.

Preparare. 17,5 g nitrat de argint (*R*) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 0,15 g clorură de sodiu (*s.r.*) proaspăt calcinată se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă 0,1 ml cromat de potasiu-soluție (*I*) și se titrează cu nitrat de argint 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică ($Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,00584$).

Nitrat de bismut (M_r 485,1)

Soluția 0,05 mol/l conține 24,25 g $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ în 1 000 ml.

Preparare. 25 g nitrat de bismut (*R*) se dizolvă în 60 ml acid nitric (*R*) și se completează cu apă la 1 000 ml.

Soluția se mai poate prepara din 14 g carbonat bazic de bismut (*R*), 70 ml acid nitric (*R*) și apă la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 20,0 ml nitrat de bismut 0,05 mol/l se diluează cu apă la 400 ml, se adaugă câteva cristale de xilenol-oranj (*I*) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație galbenă.

Nitrat de toriu (IV) (M_r 552,1)

Soluția 0,0025 mol/l conține 1,380 g $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ în 1 000 ml.

Preparare. 1,38 g nitrat de toriu (IV) (*R*) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 50 mg fluorură de sodiu (*s.r.*) uscată, în prealabil, la 150 °C pînă la masă constantă, se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 250 ml, într-un balon cotat.

La 20,0 ml din această soluție se adaugă 0,5 ml roșu de alizarină S-soluție (*I*), într-un flacon de 250 ml, apoi picătură cu picătură hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la schimbarea culorii de la roz la galben. Se adaugă 5 ml tampon acetat pH 3,0 (*R*) și se titrează cu nitrat de toriu (IV) 0,0025 mol/l pînă la colorație roz ($Q_{0,0025 \text{ mol/l}} = 0,00042$).

Nitrit de sodiu (M_r 69,00)

Soluția 0,1 mol/l conține 6,900 g NaNO_2 în 1 000 ml.

Preparare. 7,2 g nitrit de sodiu (*R*) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 0,2 g acid sulfanilic (*R*) purificat, prin fierbere în apă pînă cînd vaporii nu mai colorează hîrtia de turnesol roșie (*I*) în albastru, și uscat la 120 °C pînă la masă constantă, se dizolvă în 0,5 ml amoniac 100 g/l (*R*), se adaugă 10 ml apă, 15 ml acid clorhidric 1 mol/l, 1 g bromură de potasiu (*R*), 0,05 ml galben de metanil-soluție (*I*) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab gălbuie ($Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,01732$).

Permanganat de potasiu (M_r 158,0)

Soluția 0,02 mol/l conține 3,161 g KMnO_4 în 1 000 ml.

Preparare. 3,3 g permanganat de potasiu (*R*) se dizolvă în 1 000 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 10 min. După două zile se filtrează prin vată de sticlă.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 0,15 g acid oxalic (*s.r.*) se dizolvă în 100 ml apă, se adaugă 10 ml acid sulfuric 100 g/l (*R*), se încălzește la 70 – 80 °C și se titrează cu permanganat de potasiu 0,02 mol/l pînă la colorație roz persistent ($Q_{0,02 \text{ mol/l}} = 0,00630$).

Factorul de molaritate se verifică frecvent.

Reactiv Karl Fischer

Soluția conține 125 g iod și 65 g dioxid de sulf în 1 000 ml amestec de metanol absolut și piridină.

Preparare. 125 g iod (*R*) se dizolvă în 200 ml piridină (*R*) proaspăt distilată, se adaugă 300 ml metanol absolut (*R*) și se răcește într-un amestec de apă și gheață. În soluția răcită se barbotează dioxid de sulf (*R*) uscat pînă la o creștere a masei cu 65 g. Soluția se completează cu metanol absolut (*R*) la 1 000 ml. După agitare puternică se lasă în repaus timp de câteva zile și se stabilește titrul.

1 ml reactiv Karl Fischer proaspăt preparat corespunde la aproximativ 5 mg apă.

Stabilirea titrului. 1,000 g apă se amestecă cu metanol absolut (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat (probă).

5,0 ml din această soluție se titrează cu reactivul Karl Fischer, adăugat picătură cu picătură spre sfârșitul titrării.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă-martor constituită din metanol absolut (R).

Titrul corespunzător în apă al reactivului Karl Fischer se calculează conform formulei:

$$T = \frac{m}{V_1 - V_2}$$

în care:

m = masa apei din 5 ml soluție (în miligrame);

V_1 = volumul reactivului folosit la titrarea probei (în mililitri);

V_2 = volumul reactivului folosit la titrarea probei-martor (în mililitri).

Sulfat de ceriu (IV) (M_r 404,3)

Soluția 0,1 mol/l conține 40,43 g $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ în 1 000 ml.

Soluția 0,01 mol/l conține 4,043 g $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ în 1 000 ml.

Preparare. Soluția de sulfat de ceriu (IV) 0,1 mol/l se prepară din 42 g sulfat de ceriu (IV)(R) care se dizolvă într-un amestec format din 30 ml acid sulfuric (R) și 500 ml apă. După răcire, soluția se completează cu apă la 1 000 ml. Dacă substanța nu se dizolvă complet soluția se lasă în repaus timp de 24 h și se filtrează.

Soluția de sulfat de ceriu (IV) 0,1 mol/l se mai poate prepara prin dizolvarea a 66 g sulfat de ceriu (IV) și amoniu (R) în 500 ml acid sulfuric 0,5 mol/l și completarea cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 25,0 ml sulfat de ceriu (IV) 0,1 mol/l se diluează cu 20 ml acid sulfuric 100 g/l (R) și 20 ml apă, se adaugă 10 ml iodură de potasiu-soluție (R) și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l până la colorație galben-deschis. Se adaugă 5 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic pînă la decolorare.

Soluția de sulfat de ceriu (IV) 0,01 mol/l se prepară la nevoie prin diluarea soluției 0,1 mol/l cu acid sulfuric 0,5 mol/l, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămîne același.

Sulfacetamidă sodică (M_r 254,2)

Soluția 0,1 mol/l conține 25,42 g $C_8H_9N_2NaO_2S \cdot H_2O$ în 1 000 ml.

Preparare. 25,5 g sulfacetamidă sodică (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: la 10,0 ml sulfacetamidă sodică 0,1 mol/l se adaugă 15 ml acid clorhidric 1 mol/l, 1 g bromură de potasiu (R), 0,15 ml galben de metanil-soluție (I) sau tropeolină-00-soluție (I) și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galbenă.

Sulfat de zinc (M_r 287,5)

Soluția 0,05 mol/l conține 14,38 g $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ în 1 000 ml.

Preparare. 14,4 g sulfat de zinc (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 25,0 ml sulfat de zinc 0,05 mol/l se diluează cu apă la 100 ml și se adaugă tampon amoniacal pH 10,0 (R) pînă la dizolvarea precipitatului format. Se adaugă cîteva cristale de eriocrom T (I) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastru net.

Tiocianat de amoniu (M_r 76,12)

Soluția 0,1 mol/l conține 7,612 g NH_4SCN în 1 000 ml.

Preparare. 8 g tiocianat de amoniu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 20,0 ml nitrat de argint 0,1 mol/l se diluează cu 50 ml apă, se adaugă 10 ml acid nitric 100 g/l (R), 5 ml sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l (I) și se titrează cu tiocianat de amoniu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-roșiatică.

Tiosulfat de sodiu (M_r 248,2)

Soluția 0,1 mol/l conține 24,82 g $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ în 1 000 ml.

Soluția 0,05 mol/l conține 12,41 g $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ în 1 000 ml.

Soluția 0,01 mol/l conține 2,482 g $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ în 1 000 ml.

Soluția 0,005 mol/l conține 1,241 g $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ în 1 000 ml.

Preparare. Soluția de tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l se prepară din 25 g tiosulfat de sodiu (R) și 0,2 g carbonat de sodiu anhidru (R) care se dizolvă în apă proaspăt fiartă și răcită. Se adaugă 10 ml 2-propanol (R) sau 10 ml alcool izoamilic (R) și se completează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 1 000 ml.

Factorul de molaritate se stabilește astfel: 0,12 g dicromat de potasiu (s.r.) uscat, în prealabil, la 120 °C timp de 4 h, se dizolvă în 25 ml apă, într-un flacon cu dop rodat; se adaugă 2 g iodură de potasiu (R), 10 ml acid sulfuric 100 g/l (R), se închide flaconul, se agită și se lasă la întuneric timp de 30 min. Se diluează cu 250 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație galben-verzuie. Se adaugă 5 ml amidon-soluție (I) și se continuă titrarea, agitînd energic, pînă cînd colorația albastră devine verzuie ($Q_{0,1 \text{ mol/l}} = 0,00490$).

Soluțiile de tiosulfat de sodiu 0,05 mol/l, 0,01 mol/l și 0,005 mol/l se prepară la nevoie, prin diluarea soluției 0,1 mol/l, într-un balon cotat; factorul de molaritate rămîne același.

Se păstrează ferit de lumină.

X.2. INDICATORI

În prezentul capitol sînt înscrise indicatorii (substanțe și soluții) folosiți în FR X.

În cadrul dozărilor, dacă în monografia respectivă nu se prevede, se folosesc volumele de indicatori specificate la prepararea soluțiilor de indicatori.

Albastru de bromfenol. 3,3', 5,5'-Tetrabromofenolsulfonftaleină. $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$ (M_r 670,0).

Interval de pH corespunzător virajului:

3,0 — 4,6 galben ↔ albastru-violet

Albastru de bromfenol-soluție. 0,1 g albastru de bromfenol se dizolvă, prin încălzire, în 20 ml alcool (R); după răcire se completează cu apă la 100 ml (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Albastru de bromfenol în alcool. 0,2 g albastru de bromfenol se dizolvă, prin încălzire, într-un amestec format din 3 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și 10 ml alcool (R). După răcire se diluează cu alcool (R) la 100 ml.

Albastru de bromtimol. 3,3'-Dibromotimolsulfonftaleină. $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$ (M_r 624,4).

Interval de pH corespunzător virajului:

6,0 — 7,6 galben ↔ albastru

Albastru de bromtimol-soluție. 0,1 g albastru de bromtimol se dizolvă, prin încălzire, în 20 ml alcool (R); după răcire se completează cu apă la 100 ml (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Albastru de oracet B. Amestec de 1-metilamino-4-anilino-antrachinonă ($C_{21}H_{16}N_2O_2$) și 1-amino-4-anilinoantrachinonă ($C_{20}H_{14}N_2O_2$).

Virează în mediu neapos de la albastru (alcalin), prin purpuriu (neutru), la roz (acid).

Albastru de oracet B-soluție. 0,5 g albastru de oracet B se dizolvă în 100 ml acid acetic anhidru (R) (0,05 ml pentru 50 ml soluție de titrat).

Virează în mediu neapos de la albastru (alcalin), prin violet (neutru), la roz (acid).

Albastru de timol. Timolsulfonftaleină. $C_{27}H_{30}O_5S$ (M_r 466,6).

Interval de pH corespunzător virajului:

1,2 — 2,8 roșu ↔ galben

8,0 — 9,6 galben ↔ albastru

Albastru de timol-soluție. 0,1 g albastru de timol se triturează cu 4,3 ml hidroxid de sodiu (R) 0,05 mol/l și se completează cu apă la 100 ml (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Albastru de timol în dimetilformamidă. 0,1 g albastru de timol se dizolvă în 100 ml dimetilformamidă (R) (0,1 ml pentru 10 ml soluție de titrat).

Virează în mediu neapos de la galben la albastru.

Albastru de timol în metanol. 0,1 g albastru de timol se dizolvă în 100 ml metanol (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Virează în mediu neapos de la galben la roșu-violet.

Amidon. Vezi „Amidon“ (R).

Amidon-soluție. 1,0 g amidon (R) se triturează cu 5 ml apă pînă la obținerea unui amestec omogen. Amestecul se toarnă, încet și sub agitare, în 100 ml apă la fierbere; se încălzește la fierbere timp de 2 — 3 min pînă la obținerea unui lichid transparent sau ușor opalescent (5 ml pentru 50 ml soluție de titrat).

Azoviolet. 4-(p-Nitrofenilazo)-rezorcinol. $C_{12}H_9N_3O_4$ (M_r 259,2).

Virează în mediu neapos de la portocaliu (alcalin), prin roz (neutru) la albastru (acid).

Azoviolet în benzen. 0,2 g azoviolet se dizolvă în 100 ml benzen (R) (0,1 ml pentru 50 ml soluție de titrat).

Clorhidrat de 1,10-fenantrolină. Clorhidrat de o-fenantrolină. $C_{12}H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (M_r 234,7).

Cristal violet. Violet de genșiana. Clorură de metil-p-rozamilină. Clorură de hexametil-p-rozamilină. $C_{25}H_{30}ClN_3$ (M_r 408,0).

Virează în mediu neapos de la violet (alcalin), prin albastru-verzui (neutru), la verde-gălbui (acid).

Cristal violet în acid acetic anhidru. 0,1 g cristal violet se dizolvă în 100 ml acid acetic anhidru (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Cromat de potasiu. Vezi „Cromat de potasiu“ (R).

Cromat de potasiu-soluție. 5,0 g cromat de potasiu se dizolvă în 100 ml apă (0,5 ml pentru 50 ml soluție de titrat).

Indicator folosit pentru dozări argentometrice.

Eozină. 2', 4', 5', 7'-Tetrabromofluoresceinat de disodiu. $C_{20}H_6Br_4Na_2O_5$ (M_r 691,9).

Eozină-soluție. 0,5 g eozină se dizolvă în 100 ml apă (0,1 ml pentru 50 ml soluție de titrat).

Indicator de adsorbție; virează de la galben la roz.

Eriocrom T. *Negru de eriocrom T. 3-Hidroxi-4-[(1-hidroxi-2-naftalenil)azo]-7-nitro-1-naftalensulfonat de sodiu.* $C_{20}H_{12}N_3NaO_7S$ (M_r 461,4).

4-Etoxicerisoidină. *Clorhidrat de 4-etoxi-2',4'-diaminoazobenzen.* $C_{14}H_{16}N_4O \cdot HCl$ (M_r 292,8).

Interval de pH corespunzător virajului:
3,5 — 5,5 roșu ↔ galben

Fenolftaleină. *3,3-Bis(4-hidroxi-fenil)ftalidă.* $C_{20}H_{14}O_4$ (M_r 318,3).

Interval de pH corespunzător virajului:
8,2 — 10,0 incolor ↔ roșu

Fenolftaleină-soluție. 1,0 g fenolftaleină se dizolvă în 100 ml alcool (R) (0,2 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Feroină-soluție. 1,76 g clorhidrat de 1,10-fenantrolină și 0,7 g sulfat de fer (II) (R) se dizolvă în 100 ml apă (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Indicator redox; virează de la roșu la albastru, la pH 0,5.

Galben de alizarină. *4-Nitrobenzenazosalicilat de sodiu.* $C_{13}H_8N_3NaO_5$ (M_r 309,2).

Interval de pH corespunzător virajului:
10,0 — 12,0 galben ↔ brun-roșcat

Galben de alizarină-soluție. 0,1 g galben de alizarină se dizolvă, prin încălzire, în 100 ml apă (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Galben de dimetil. *Galben de metil. 4-Dimetilaminoazobenzen. N,N-Dimetil-4-(fenilazo)benzenamină.* $C_{14}H_{15}N_3$ (M_r 225,3).

Interval de pH corespunzător virajului:
2,9 — 4,0 roșu ↔ galben

Galben de dimetil în alcool. 0,1 g galben de dimetil pulverizat se dizolvă în 100 ml alcool (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Galben de dimetil în alcool-soluție acidă. 10 ml galben de dimetil în alcool (I) se amestecă cu 50 ml acid sulfuric 100 g/l (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Galben de metanil. *3-(4-Anilino-fenilazo)benzensulfonat de sodiu.* $C_{15}H_{14}N_3NaO_3S$ (M_r 375,4).

Interval de pH corespunzător virajului:
1,2 — 2,3 roșu ↔ galben

Galben de metanil în dioxan. La 0,1 g galben de metanil se adaugă 100 ml dioxan (R) (soluție saturată).

Virează în mediu neapos de la galben la roșu-violet.

Galben de metanil în metanol. 0,1 g galben de metanil se dizolvă în 100 ml metanol (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Virează în mediu neapos de la galben la roșu-violet.

Galben de metanil-soluție. 0,1 g galben de metanil se dizolvă în 100 ml apă (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Indicator folosit pentru dozări nitritometrice.

Virează de la roșu-violet la galben.

Hîrtie cu iodură de potasiu amidonată. 0,5 g iodură de potasiu (R) se dizolvă în 100 ml amidon-soluție proaspăt preparată. Cu această soluție se imbibă o hîrtie de filtru și se usucă ferit de lumină, în absența vaporilor de acizi. Se păstrează în recipiente cu dop rodat, ferit de lumină.

Nu trebuie să se coloreze în albastru cu o picătură de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Hîrtie de Curcuma. Hîrtie de filtru impregnată cu tinctură de *Curcuma* și uscată ferit de lumină, în absența vaporilor de acizi.

Tinctură de Curcuma. 20 g rizom de *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*) pulverizat se macerează cu patru porțiuni a 100 ml apă, îndepărtind de fiecare dată lichidul limpede. Reziuul se usucă la o temperatură de cel mult 100 °C. Reziuul uscat se macerează cu 100 ml alcool (R) timp de câteva zile și se filtrează.

Hîrtie de turnesol roșie

Interval de pH corespunzător virajului:
5,0 — 8,0 roșu ↔ albastru

Hîrtie de turnesol albastră

Interval de pH corespunzător virajului:
8,0 — 5,0 albastru ↔ roșu

Hîrtie indicator universal. Hîrtie de filtru impregnată cu un amestec de indicatori de culoare în așa fel încît schimbarea culorii să permită estimarea valorii pH a unei soluții (de obicei cu sensibilitatea de o unitate de pH), cel puțin în intervalul de pH 1 — 10.

Metalftaleină. *Purpuriu de ftaleină. Acid 2,2',2''-[3',3''bis(metilenitriilo)-o-crezolfalein]tetraacetic.* $C_{32}H_{32}N_2O_{12} \cdot nH_2O$ (M_r 637,0 pentru substanța anhidră).

Metiloranj. *Heliantină. 4-Dimetilaminoazobenzensulfonat de sodiu.* $C_{14}H_{14}N_2NaO_3S$ (M_r 327,3).

Interval de pH corespunzător virajului:
3,0 — 4,6 roșu ↔ galben

Metiloranj-soluție. 0,1 g metiloranj se dizolvă în 100 ml apă (0,1 ml pentru 50 ml soluție de titrat).

Murexid. *Purpurat de amoniu. 5-(Barbiturilamino)-barbiturat de amoniu.* $C_8H_8N_6O_6 \cdot H_2O$ (M_r 302,2).

1-Naftolbenzeină. *α-Naftolbenzeină. Fenil-bis-(4-hidroxi-naftil)-metanol.* $C_{27}H_{20}O_3$ (M_r 392,5).

Virează în mediu neapos de la albastru-verzui (alcalin), prin portocaliu (neutru), la verde-închis (acid).

1-Naftolbenzeină în acid acetic anhidru. 0,2 g 1-naftolbenzeină se dizolvă în 100 ml acid acetic anhidru (R) (0,25 ml pentru 50 ml soluție de titrat).

Nitrat de toriu (IV)-xilenoloranj-soluție. La 10 ml nitrat de toriu (IV) (R) 3,6 g/l se adaugă 10 ml xilenoloranj 3,5 g/l și 20 ml apă.

Purpuriu de bromerezol. 5,5'-Dibromo-o-crezolsulfonftaleină. $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$ (M_r 540,2).

Interval de pH corespunzător virajului:
5,2 — 6,8 galben ↔ roșu-violet

Purpuriu de bromerezol-soluție. 0,1 g purpuriu de bromerezol se dizolvă, prin încălzire, în 20 ml alcool (R); după răcire se completează cu apă la 100 ml (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Roșu de alizarină S. Alizarinsulfonat de sodiu. 3,4-Dihidrox-2-antrachinon-sulfonat de sodiu. $C_{14}H_7NaO_7S \cdot H_2O$ (M_r 360,3).

Roșu de alizarină S-soluție. 0,1 g roșu de alizarină S se dizolvă în 100 ml apă.

Interval de pH corespunzător virajului:
5,0 — 7,4 galben ↔ roșu-violet

Roșu de Congo. Difenildiazo-bis- α -naftilaminosulfonat de disodiu. $C_{22}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$ (M_r 696,7).

Interval de pH corespunzător virajului:
3,0 — 5,0 albastru ↔ roșu

Roșu de fenol. Fenolsulfonftaleină. $C_{19}H_{14}O_5S$ (M_r 354,4).

Interval de pH corespunzător virajului:
6,8 — 8,4 galben ↔ roșu

Roșu de fenol-soluție. 0,1 g roșu de fenol se triturează cu 2,8 ml hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, se completează cu apă la 500 ml și se filtrează (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Roșu de metil. Acid-4-dimetilaminoazobenzen-o-carboxilic. $C_{15}H_{15}N_3O_2$ (M_r 269,3).

Interval de pH corespunzător virajului:
4,2 — 6,2 roșu ↔ galben

Roșu de metil în cloroform. 0,1 g roșu de metil se dizolvă în 100 ml cloroform (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Roșu de metil-soluție. 0,1 g roșu de metil se dizolvă în 100 ml alcool (R) (0,1 ml pentru 50 ml soluție de titrat).

Roșu de Sudan G. Sudan III. Vezi „Roșu de Sudan G' (R).

Roșu de Sudan G în cloroform. 0,5 g roșu de Sudan G se dizolvă în 100 ml cloroform (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l. 200 g sulfat de amoniu-fer (III) (R) se dizolvă în 600 ml apă și se completează cu acid nitric 100 g/l (R) la 1000 ml.

Indicator folosit pentru dozări argentometrice (2 ml pentru 100 ml soluție de titrat).

Sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 2 g/l. 2,0 g sulfat de amoniu-fer (III) (R) se dizolvă în 500 ml apă, se adaugă 60 ml acid nitric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 1000 ml.

Timolftaleină. 5', 5''-diizopropil-2', 2''-dimetilfenolftaleină. $C_{28}H_{30}O_4$ (M_r 430,5).
Interval de pH corespunzător virajului:
9,3 — 10,5 incolor ↔ albastru

Timolftaleină-soluție. 0,1 g timolftaleină se dizolvă în 100 ml alcool (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Tropeolină 00. Oranj IV. 4-Fenilaminoazobenzen-4-sulfonat de sodiu. $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$ (M_r 375,4).

Interval de pH corespunzător virajului:
1,4 — 2,6 roșu ↔ galben

Tropeolină 00 în acid acetic anhidru. 0,1 g tropeolină 00 se dizolvă în 100 ml acid acetic anhidru (R) (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).
Virează în mediu neapos de la galben la violet.

Tropeolină 00-soluție. 0,1 g tropeolină 00 se dizolvă, prin încălzire, în 100 ml apă (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).
Indicator folosit pentru dozările nitritometrice.

Verde de bromerezol. 3,3', 5,5''-Tetrabromo-m-crezolsulfonftaleină. $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$ (M_r 698,0).

Interval de pH corespunzător virajului:
3,8 — 5,4 galben ↔ albastru

Verde de bromerezol-soluție. 0,1 g verde de bromerezol se dizolvă într-un amestec format din 2,9 ml hidroxid de sodiu (R) 0,05 mol/l și 5 ml alcool (R) și se completează la 200 ml cu apă proaspăt fiartă și răcită (0,1 ml pentru 20 ml soluție de titrat).

Verde malachit. Clorură de p, p'-(bis-dimetilamino)-trifenilmetan. $C_{23}H_{25}ClN_2$ (M_r 364,9).

Verde malachit în acid acetic anhidru. 0,1 g verde malachit se dizolvă în 100 ml acid acetic anhidru (R).
Virează în mediu neapos de la verde la galben.

Violet de pirocatehină. Pirocatehinsulfonftaleină. $C_{19}H_{14}O_7S$ (M_r 386,4).

Violet de pirocatehină-soluție. 0,1 g violet de pirocatehină se dizolvă în 100 ml apă (0,3 ml pentru 100 ml soluție de titrat).

Xilenoloranj. 2, 2', 2'', 2''' - [3', 3'' bis(metilenitrilo)-o-crezolsulfonftalein]-tetraacetat de tetrasodiu. $C_{32}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$ (M_r 761,0).

X.3. REACTIVI

În prezentul capitol sînt înscrîși reactivii-substanță și reactivii-soluție folosiți în FR X.

Reactivii-substanță prevăzuți trebuie să corespundă, după caz, specificațiilor înscrise în standardele pentru reactivi sau în alte normative de calitate. În cazul în care se menționează „vezi monografia ...”, reactivii-substanță respectivi trebuie să corespundă condițiilor de calitate înscrise în monografia prevăzută în FR X.

Nomenclatura prevăzută este, pe cît posibil, cea recomandată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (în cazuri particulare s-au menținut și vechile denumiri alături de noile denumiri).

Pentru *reactivii-substanță* cu structură bine definită este specificată formula și masa moleculară relativă sau masa atomică relativă; pentru substanțele lichide sînt prevăzuți și unii parametri fizico-chimici.

Pentru *reactivii-soluție*, în titlu este specificat solventul, cînd acesta este diferit de apă. Concentrația soluțiilor de reactivi este exprimată, în conformitate cu Sistemul Internațional (SI), în grame pe litru (g/l).

Acetaldehidă. *Aldehidă acetică.* C_2H_4O (M_r 44,05); $d_4^{16} \sim 0,788$; p.f. ~ 21 °C; $n_D^{20} \sim 1,332$; inflamabil.

Acetat bazic de plumb(II)-soluție. 40 g acetat de plumb (II) (R) se dizolvă în 90 ml apă proaspăt fiartă și răcită. pH-ul soluției se ajustează la 7,5 cu hidroxid de sodiu (R) 400 g/l. După centrifugare se folosește lichidul supernatant, clar, incolor. Soluția se păstrează în recipiente bine închise.

Acetat de amoniu. $C_2H_7NO_2$ (M_r 77,08).

Acetat de n-butil. $C_6H_{12}O_2$ (M_r 116,2); $d_{20}^{20} \sim 0,880$; p.f. = 124 — 127 °C.

Acetat de cadmiu. $C_2H_6CdO_4$ (M_r 230,5).

Acetat de cadmiu și ninhidrină-soluție. 50 mg acetat de cadmiu (R) se dizolvă într-un amestec format din 5 ml apă și 1 ml acid acetic (R) și se diluează cu metiletilcetonă (R) la 50 ml. Înainte de folosire se dizolvă 0,1 g ninhidrină (R).

Acetat de celuloză-foi. Fișii de acetat de celuloză gelatinizate, 40 × 170 mm, grosime 0,25 — 0,30 mm; (pentru electroforeză).

Acetat de cupru (II). $C_4H_6CuO_4 \cdot H_2O$ (M_r 199,7).

Acetat de cupru (II) 50 g/l. 50 g acetat de cupru (II) (R) se dizolvă într-un amestec format din 800 ml apă și 10 ml acid acetic 300 g/l (R) și se completează cu apă la 1 000 ml.

Acetat de etil. $C_4H_8O_2$ (M_r 88,11); $d_{20}^{20} \sim 0,902$; p.f. ~ 77 °C; $n_D^{20} \sim 1,372$; inflamabil.

Acetat de mercur (II). $C_4H_6HgO_4$ (M_r 318,7).

Acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru. 5 g acetat de mercur (II) (R) se dizolvă în 50 ml acid acetic anhidru (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Acetat de plumb (II). $C_4H_6O_4Pb \cdot 3H_2O$ (M_r 379,3).

Acetat de plumb (II) 50 g/l. 50 g acetat de plumb (II) (R) se dizolvă în 500 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se completează cu același solvent la 1 000 ml și se filtrează.

Acetat de potasiu. $C_2H_3KO_2$ (M_r 98,14).

Acetat de potasiu 100 g/l. 100 g acetat de potasiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Acetat de potasiu 50 g/l în alcool. 50 g acetat de potasiu (R) se dizolvă în 500 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Acetat de semicarbazidă. 2,5 g clorhidrat de semicarbazidă (R) se triturează cu 3,3 g acetat de sodiu (R), se adaugă 10 ml metanol (R), se amestecă, se mai adaugă 20 ml metanol (R), se lasă în repaus la 4 °C timp de 30 min, se filtrează și se completează cu același solvent la 100 ml.

Acetat de sodiu. $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$ (M_r 136,1).

Acetat de sodiu 100 g/l. 100 g acetat de sodiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Acetat de sodiu anhidru. $C_2H_3NaO_2$ (M_r 82,03). Acetatul de sodiu (R) se usucă la 60 °C timp de 3 h, apoi la 120 °C pînă la masă constantă.

Acetonă. C_3H_6O (M_r 58,08); $d_{20}^{20} = 0,791 - 0,793$; p.f. ~ 56 °C; $n_D^{20} \sim 1,359$; inflamabil.

Acetonă anhidră. Acetona (R) se menține timp de 12 h pe sulfat de sodiu anhidru (R).

Acid acetic. *Acid acetic glacial* (~1 008 g/l). Vezi monografia *Acidum aceticum*.

Acid acetic 300 g/l. Se dozează acidul acetic (R); se calculează volumul de acid acetic (R) necesar obținerii unei soluții 300 g/l și se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid acetic anhidru. Conține cel puțin 99,6% $C_2H_4O_2$. Se dozează acidul acetic (R) (x%); se calculează conținutul procentual în apă (100 - x); pentru fiecare gram de apă se adaugă 5,67 g anhidridă acetică (R) și se lasă în repaus timp de 24 h.

Acid 1-aminonaftalen-4-sulfonic. $C_{10}H_9NO_3S$ (M_r 282,3).

Acid 1-aminonaftalen-4-sulfonic în acid acetic. 0,1 g acid 1-aminonaftalen-4-sulfonic se dizolvă în 100 ml amestec format din 25 ml acid acetic 300 g/l (R) și 75 ml apă, prin încălzire pe sită. Soluția se păstrează ferit de lumină. Se conservă timp de cel mult 3 săptămîni.

Acid ascorbic. Vezi monografia *Acidum ascorbicum*.

Acid benzoic. $C_7H_6O_2$ (M_r 122,1).

Acid boric. Vezi monografia *Acidum boricum*.

Acid citric. Vezi monografia *Acidum citricum*.

Acid clorhidric (~420 g/l). Vezi monografia *Acidum hydrochloricum*.

Acid clorhidric 250 g/l. Se dozează acidul clorhidric (R); se calculează volumul de acid clorhidric (R) necesar obținerii unei soluții 250 g/l și se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid clorhidric 100 g/l. 400 ml acid clorhidric 250 g/l (R) se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid clorhidric 10 g/l. 100 ml acid clorhidric 100 g/l (R) se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid cromotropie (acid 4,5-dihidroxi-2,7-naftalendisulfonic). $C_{16}H_8O_8S_2 \cdot 2H_2O$ (M_r 356,3); sare de sodiu a acidului cromotropie (4,5-dihidroxi-2,7-naftalendisulfonat de sodiu). $C_{16}H_6Na_2O_8S_2 \cdot 2H_2O$ (M_r 400,3).

Acid cromotropie-sare de sodiu în acid sulfuric. 5 mg sare de sodiu a acidului cromotropie (R) se dizolvă în 10 ml amestec format din 9 ml acid sulfuric (R) și 4 ml apă.

Acid 2,4-fenoldisulfonic. 15 g fenol (R) incolor și 100 ml acid sulfuric (R) se mențin pe baia de apă timp de 6 h. Se păstrează în recipiente cu dop rodat, ferit de lumină.

Acid formic anhidru. CH_2O_2 (M_r 46,03). Conține ~99% CH_2O_2 (~1 207 g/l); $d_{20}^{20} \sim 1,22$.

Acid fosfomolibdenic. $H_3[PMo_{12}O_{40}] \cdot xH_2O$.

Acid fosfomolibdenic 10 g/l. 10 g acid fosfomolibdenic (R) se dizolvă în 100 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Acid fosforic. *Acid ortofosforic* (~1 440 g/l). Vezi monografia *Acidum phosphoricum*.

Acid fosforic 100 g/l. Se dozează acidul fosforic (R); se calculează volumul de acid fosforic (R) necesar obținerii unei soluții 100 g/l și se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid fosfowolframie. *Acid fosfotungstic*. $H_3[PW_{12}O_{40}] \cdot xH_2O$.

Acid fosfowolframie 10 g/l. 10 g acid fosfowolframie (R) se dizolvă în 25 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 1 000 ml.

Acid fosfowolframie-soluție. 10 g wolfram de sodiu (R), 8 ml acid fosforic (R) și 75 ml apă se încălzesc la fierbere, la reflux, timp de 3 h; după răcire se completează cu apă la 100 ml.

Acid glutamic. Vezi monografia *Acidum glutamicum*.

Acid iodhidric. HI (M_r 127,9). Conține ~75% HI (~1 275 g/l); $d_{20}^{20} \sim 1,70$.

Acid nitric. HNO_3 (M_r 63,01). Conține ~70% HNO_3 (~1 000 g/l); $d_{20}^{20} \sim 1,41$; corosiv.

Acid nitric 250 g/l. Se dozează acidul nitric (R); se calculează volumul de acid nitric (R) necesar obținerii unei soluții 250 g/l și se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid nitric 100 g/l. 400 ml acid nitric 250 g/l (R) se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid nitric 10 g/l. 100 ml acid nitric 100 g/l (R) se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid nitric fumans. Conține ~95% HNO_3 (~1 424 g/l); $d_{20}^{20} \sim 1,50$; corosiv.

Acid oxalic. $C_2H_2O_4 \cdot 2H_2O$ (M_r 126,1).

Acid oxalic în acid sulfuric. 5 g acid oxalic (R) se dizolvă în 80 ml amestec, în prealabil răcit, format din volume egale de acid sulfuric (R) și apă și se completează cu același amestec la 100 ml.

Acid percloric. $HClO_4$ (M_r 100,5). Conține ~ 70% $HClO_4$ (~ 1 170 g/l); $d_{20}^{20} \sim 1,67$.

Acid picric. 2, 4, 6-trinitrofenol. $C_6H_3N_3O_7$ (M_r 229,1).

Acid picric 10 g/l. 10 g acid picric (R) se dizolvă, prin încălzire, în 800 ml apă, se răcește și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Acid picric în alcool. 3,33 g acid picric (R) se dizolvă în 50 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Acid picric-soluție. 0,2 ml acid picric 10 g/l (R) se diluează cu apă la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Acid picric-soluție alcalină. La 20 ml acid picric 10 g/l (R) se adaugă 10 ml hidroxid de sodiu (R) 50 g/l și se completează cu apă la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Acid salicilic. Vezi monografia *Acidum salicylicum*.

Acid salicilic în acid sulfuric. 1 g acid salicilic (R) se dizolvă în 54 ml acid sulfuric (R).

Acid salicilic-soluție. 10,0 mg acid salicilic (R) se dizolvă în 10 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat. Se prepară la nevoie.

Acid silicowolframic. *Acid silicotungstic.* $H_4[SiW_{12}O_{40}] \cdot xH_2O$.

Acid silicowolframic 50 g/l. *Reactiv Bertrand.* 50 g acid silicowolframic (R) se dizolvă în 800 ml apă, se adaugă 1 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 1 000 ml.

Acid sulfamic. H_3NO_3S (M_r 97,09).

Acid sulfamic-soluție. 0,4 g acid sulfamic (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Acid sulfanilic. *Acid p-aminobenzensulfonic.* $C_6H_7NO_3S$ (M_r 173,2).

Acid sulfanilic 10 g/l. 10 g acid sulfanilic (R) se dizolvă, prin încălzire, în 800 ml apă, se răcește și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Acid sulfanilic în acid acetic. 0,5 g acid sulfanilic (R) se dizolvă într-un amestec format din 25 ml acid acetic 300 g/l (R) și 75 ml apă.

Acid sulfanilic diazotat. 0,5 g acid sulfanilic (R) se dizolvă, fără încălzire, într-un amestec format din 70 ml apă și 6 ml acid clorhidric 6 mol/l și se completează cu apă la 100 ml. La 2 ml din această soluție se adaugă 1 ml nitrit de sodiu (R) 10 g/l și se agită timp de 1 min. Amestecul se diluează la 20 ml cu hidroxid de potasiu 1 mol/l în apă. Se prepară la nevoie.

Acid sulfuric. H_2SO_4 (M_r 98,08). Conține ~ 95% H_2SO_4 (~ 1 750 g/l); $d_{20}^{20} \sim 1,84$; corosiv.

Acid sulfuric 200 g/l. Se dozează acidul sulfuric (R) și se calculează volumul de acid sulfuric (R) necesar obținerii a 1 000 ml soluție 200 g/l.

Atenție! Volumul necesar de acid sulfuric (R) se toarnă peste apă, treptat, sub agitare și răcire.

Acid sulfuric 100 g/l. 500 ml acid sulfuric 200 g/l (R) se diluează cu apă la 1 000 ml.

Acid tanic. Amestec de esterii ai acidului galic și galoilgalic cu glucoză. Se păstrează ferit de lumină.

Acid tanic-soluție. 5 g acid tanic (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Acid tartric. Vezi monografia *Acidum tartaricum*.

Acid tartric-soluție. 20 g acid tartric (R) se dizolvă în 30 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Acid tioglicolic. $C_2H_4O_2S$ (M_r 92,12). Conține ~ 80% $C_2H_4O_2S$ $d_4^{20} \sim 1,26$.

Acid p-toluensulfonic. $C_7H_8O_3S \cdot H_2O$ (M_r 190,2).

Acid tricloracetie. $C_2HCl_3O_2$ (M_r 163,4).

Acid tricloracetie 200 g/l. 200 g acid tricloracetie (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Acid tricloracetie și cloramină-soluție. 15 ml acid tricloracetie (R) 250 g/l în alcool (R) se amestecă cu 1 ml cloramină B 20 g/l în alcool (R). Se prepară la nevoie.

Agar. Extract uscat din *Gelidium sp.* și alte alge (*Rhodophyceae*). Se prezintă sub formă de pulbere, lamele sau fibre.

Agar Noble (pentru electroforeză).

Agar-gel. La 2,5 g agar Noble (R) se adaugă 100 ml apă; amestecul se ține la 4 °C timp de 24 h, apoi se adaugă 100 ml tampon barbital pH 8,6 (R) și 20 mg mercurtiolat de sodiu (R). Amestecul se încălzește la fierbere pînă la dizolvarea agarului; se filtrează fierbinte. Se conservă la 4 °C timp de cel mult 3 luni.

Agaroză (pentru electroforeză).

Agaroză-gel. La 1,6 g agaroză (R) se adaugă 100 ml apă; amestecul se ține la 4 °C timp de 24 h, apoi se adaugă 100 ml tampon barbital pH 8,6 (R) și 20 mg mercurtiolat de sodiu (R). Amestecul se încălzește la fierbere pînă la dizolvarea agarozei; se filtrează fierbinte. Se conservă la 4 °C timp de cel mult 3 luni.

Albastru de metilen. $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$ (M_r 373,9).

Albastru de metilen-soluție. 0,1500 g albastru de metilen (R) se dizolvă în 80 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml, într-un balon cotat.

Albastru de tetrazoliu. $C_{40}H_{32}Cl_8N_8O_2$ (M_r 727,7).

Alcool. *Alcool etilic. Etanol* (~750 g/l). Vezi monografia *Alcoholum*.

Alcool absolut. *Alcool etilic absolut. Etanol absolut.* C_2H_6O (M_r 46,07); $d_{20}^{20} \sim 0,792$.

Alcool benzilic. C_7H_8O (M_r 108,1); $d_{20}^{20} = 1,043 - 1,049$; $n_D^{20} = 1,538 - 1,541$.

Alcool diluat (~553 g/l). Vezi monografia *Alcoholum dilutum*.

Alcool fără aldehide. La 1 000 ml alcool (*R*) se adaugă 10 g hidroxid de potasiu (*R*); se lasă la întuneric timp de 24 h, agitînd din cînd în cînd și se distilează. Absorbanța alcoolului distilat, determinată pe intervalul 280 – 300 nm, folosind ca lichid de compensare apă, trebuie să fie de cel mult 0,05.

Alcool izoamilic. $C_5H_{12}O$ (M_r 88,15); $d_{20}^{20} = 0,810 - 0,812$; p.f. = 131 – 132 °C; $n_D^{20} \sim 1,407$.

Alcool izobutilic. $C_4H_{10}O$ (M_r 74,12); $d_{20}^{20} \sim 0,801$; p.f. ~ 108 °C; $n_D^{20} \sim 1,397$.

Amidon. Vezi monografia *Amylum*.

4-Amino-6-cloro-m-benzendisulfonamidă. $C_6H_8ClN_2O_4S_2$ (M_r 285,7).

4-Aminofenazonă. $C_{11}H_{13}N_3O$ (M_r 203,2).

3-Aminofenol. *m-Aminofenol.* C_6H_7NO (M_r 109,1).

4-Aminofenol. *p-Aminofenol.* C_6H_7NO (M_r 109,1).

Amoniac concentrat. NH_3 (M_r 17,03). Conține ~25% NH_3 (~227 g/l); $d_{20}^{20} \sim 0,907$.

Amoniac 100 g/l. Se dozează amoniacul concentrat (*R*); se calculează volumul de amoniac concentrat (*R*) necesar obținerii unei soluții 100 g/l și se diluează cu apă la 1 000 ml.

Amoniac 25 g/l. 250 ml amoniac 100 g/l (*R*) se diluează cu apă la 1 000 ml.

Amoniac-clorură de amoniu. 350 g clorură de amoniu (*R*) se dizolvă în 1 000 ml amoniac concentrat (*R*).

Anhidridă acetică. $C_4H_6O_3$ (M_r 102,1); $d_{20}^{20} \sim 1,08$; p.f. ~ 139 °C; $n_D^{20} \sim 1,390$; inflamabil.

Anilină. C_6H_7N (M_r 93,13); $d_{20}^{20} \sim 1,023$; p.f. ~ 185 °C. Se păstrează ferit de lumină.

Anisaldehydă. $C_8H_8O_2$ (M_r 136,1); $d_4^{15} \sim 1,119$; p.f. ~ 248 °C; $n_D^{20} \sim 1,576$.

Anisaldehydă-soluție. La 0,5 ml anisaldehydă (*R*) se adaugă succesiv 10 ml acid acetic (*R*), 85 ml metanol (*R*) și 5 ml acid sulfuric (*R*). Se prepară la nevoie.

Apă de brom. 3 ml brom (*R*) se agită cu 100 ml apă. Se prepară la nevoie.

Apă de Javel. 10 g carbonat de sodiu (*R*) se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 5 g hipoclorit de calciu (*R*) dizolvat, în prealabil, în 25 ml apă și se lasă în repaus cîteva zile. Se decantează lichidul limpede.

Apă saturată cu morfină și eter. 0,5 g clorhidrat de morfină (*R*) se dizolvă în 40 ml apă, se adaugă 10 ml amoniac 25 g/l (*R*). Precipitatul obținut (morfină bază) se separă prin filtrare, se spală cu apă pînă la îndepărtarea ionului clorură și se usucă la 105 °C pînă la masă constantă. 0,2 g morfină bază se agită timp de 3 min cu 500 ml apă saturată cu eter și se lasă în repaus timp de 24 h.

Bacto-peptonă (pentru medii de cultură – microbiologie).

Barbital. Vezi monografia *Barbitalum*.

Barbital sodic. Vezi monografia *Barbitalum natricum*.

Benzaldehidă. *Aldehydă benzoică.* C_7H_6O (M_r 106,1); $d_{20}^{20} = 1,046 - 1,049$; p.f. ~ 178 °C.

Benzaldehidă-soluție saturată. 2 ml benzaldehidă (*R*) se agită cu 500 ml apă și se lasă în repaus timp de 24 h, agitînd din cînd în cînd. Înainte de folosire se decantează soluția limpede. Se prepară la nevoie.

Benzen. C_6H_6 (M_r 78,11); $d_{20}^{20} \sim 0,879$; p.f. ~ 80 °C; $n_D^{20} \sim 1,501$; inflamabil.

Benzidină. $C_{12}H_{12}N_2$ (M_r 184,2).

Benzidină în alcool. 1 g benzidină (*R*) se dizolvă în 50 ml alcool (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Benzină. Amestec de hidrocarburi parafinice cu 5 – 10 atomi de carbon; inflamabil.

Bilă uscată de bou (pentru medii de cultură – microbiologie).

Brom. Br_2 (M_r 159,8); $d_{20}^{20} \sim 3,12$; foarte corosiv.

Brom-acetat de sodiu. 10 g acetat de sodiu anhidru (*R*) se dizolvă, prin încălzire, în 90 ml acid acetic (*R*); se răcește și se adaugă 1 ml brom (*R*). Se păstrează ferit de lumină, cel mult 30 de zile de la preparare.

Bromat de potasiu. $KBrO_3$ (M_r 167,0).

Bromură de cetiltrimetilamoniu. $C_{19}H_{42}BrN$ (M_r 364,5).

Bromură de potasiu. Vezi monografia *Kalii bromidum*.

Bromură de potasiu (pentru spectrofotometrie în infraroșu).

1-Butanol. *Alcool n-butilic.* $C_4H_{10}O$ (M_r 74,12); $d_{20}^{20} \sim 0,810$; p.f. = 117 – 118 °C; $n_D^{20} \sim 1,400$.

Cadmium reducător (granule mici).

Caolin. *Bolus alba.* Silicat de aluminiu natural hidratat, purificat.

Carbonat bazic de bismut. *Subcarbonat de bismut.* Vezi monografia *Bismuthi subcarbonas*.

Carbonat de amoniu. Amestec în proporții variabile de hidrogenocarbonat de amoniu (NH_4HCO_3 , M_r 79,06) și carbamat de amoniu ($\text{NH}_4\text{COONH}_2$, M_r 78,07). Se păstrează la cel mult 20 °C.

Carbonat de calciu. Vezi monografia *Calcii carbonas*.

Carbonat de litiu. Vezi monografia *Lithii carbonas*.

Carbonat de potasiu. $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (M_r 165,2).

Carbonat de sodiu. $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (M_r 286,1).

Carbonat de sodiu 100 g/l. 100 g carbonat de sodiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Carbonat de sodiu anhidru. Na_2CO_3 (M_r 106,0).

Carmin. *Acid carminic*. Extract total de substanțe colorante, obținut din exemplarele femele ale insectei *Coccus cacti*.

Carmin alaunat-soluție. Într-o soluție saturată de sulfat de amoniu-fer (III) (R) se dizolvă, prin încălzire, carmin (R) pînă la saturare, se răcește și se adaugă un cristal de timol (R) pentru conservare.

Cazeină. *Cazeină Hamarsten*.

Cărbune medicinal. *Cărbune activ*. Vezi monografia *Carbo medicinalis*.

Ceară galbenă. Vezi monografia *Cera flava*.

Celuloză microcristalină. Dimensiunea particulelor trebuie să fie mai mică de 30 μm ; (pentru cromatografie în strat subțire).

Chinalizarină. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_6$ (M_r 272,2).

Chinalizarină-soluție. 10 mg chinalizarină (R) se dizolvă în 2 ml piridină (R) și se diluează cu acetonă (R) la 20 ml.

Chinhidronă. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (M_r 218,2).

Chinhidronă în metanol. 2,5 g chinhidronă (R) se dizolvă în 80 ml metanol (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Cianură de potasiu. KCN (M_r 65,12). Toxic!

Ciclohexan. C_6H_{12} (M_r 84,16); $d_{20}^{20} \sim 0,778$; p.f. $\sim 81^\circ\text{C}$; $n_D^{20} \sim 1,426$; inflamabil.

L-Cistină. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (M_r 240,3).

Citrat de fer (III). $\text{C}_6\text{H}_5\text{FeO}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M_r 263,0).

Citrat de sodiu. Vezi monografia *Natrii citras*.

Citrat de sodiu și sulfat de cupru (II)-soluție. 388 g carbonat de sodiu (R) sau 143,7 g carbonat de sodiu anhidru (R) se dizolvă în 350 ml apă într-un balon cotat de 1 000 ml. Se adaugă cu precauție și agitînd ușor 50 g acid citric (R) dizolvate în 50 ml apă și 25 g sulfat de cupru (II) (R) dizolvate în 100 ml apă. După răcire se completează cu apă la 1 000 ml. Soluția se filtrează după câteva zile.

Citrat monopotasie. $\text{C}_6\text{H}_7\text{KO}_7$ (M_r 230,2).

Cloral hidrat. $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}_2$ (M_r 165,4).

Cloral hidrat 800 g/l. 800 g cloral hidrat (R) se dizolvă, prin încălzire, în 100 ml apă, se răcește și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Cloramină B. Vezi monografia *Chloraminum B*.

Cloramină B 50 g/l. 50 g cloramină B (R) se dizolvă, prin încălzire, în 800 ml apă, se răcește și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Cloramină B 20 g/l în alcool. 20 g cloramină B (R) se dizolvă în 500 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Clorat de potasiu. KClO_3 (M_r 122,6). Exploziv!

Clorhidrat de chinină. Vezi monografia *Chinini hydrochloridum*.

Clorhidrat de 1,10-fenantrolină. *Clorhidrat de o-fenantrolină.* $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M_r 234,7).

Clorhidrat de fenilhidrazină. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ (M_r 144,6). Se păstrează ferit de lumină.

Clorhidrat de fenilhidrazină-soluție. 0,75 g clorhidrat de fenilhidrazină (R) se dizolvă în 50 ml apă, se decolorează, dacă este necesar, cu cărbune medicinal (R), se adaugă 25 ml acid clorhidric (R) și se completează cu apă la 200 ml. Se păstrează ferit de lumină.

Clorhidrat de hidroxilamină. $\text{NH}_2\text{HO} \cdot \text{HCl}$ (M_r 69,50).

Clorhidrat de hidroxilamină 69,5 g/l. 69,50 g clorhidrat de hidroxilamină (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Clorhidrat de hidroxilamină în alcool. 5 g clorhidrat de hidroxilamină (R) se dizolvă, prin încălzire, în 9 ml alcool (R). Se adaugă 80 ml alcool (R) și 0,8 ml albastru de bromfenol în alcool (I) și se titrează cu hidroxid de potasiu 0,5 mol/l în alcool pînă la colorație verde-gălbuie (la microbiuretă). Se completează cu alcool (R) la 100 ml, într-un balon cotat.

Clorhidrat de morfină. Vezi monografia *Morphini hydrochloridum*.

Clorhidrat de morfină soluție-etalon

soluția A. 0,1317 g clorhidrat de morfină (R) se dizolvă în 100 ml acid clorhidric 10 g/l (R), într-un balon cotat.

soluția B. 20,0 ml soluție A se diluează cu acid clorhidric 10 g/l (R) la 100 ml, într-un balon cotat (1 ml soluție B conține 0,20 mg $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$). Se prepară la nevoie.

Clorobutanol. *Cloretonă.* $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$ (M_r 177,5).

4-Clorofenol. *p-Clorofenol.* $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}$ (M_r 128,6).

Cloroform. CHCl_3 (M_r 119,4); $d_{20}^{20} \sim 1,484$; p.f. $\sim 61^\circ\text{C}$; $n_D^{20} \sim 1,448$.

Cloroform 5 g/l. 5 g cloroform se agită cu 100 ml apă, se adaugă, treptat și sub agitare, restul de apă până la 1 000 ml și se filtrează.

Cloroform fără alcool. 200 ml cloroform (R) se agită de patru ori cu câte 100 ml apă. Se usucă pe 20 g sulfat de sodiu anhidru (R) timp de 24 h și se distilează, îndepărtând primii 20 ml distilat. Se prepară la nevoie.

Cloriodură de zinc-soluție. 60 g clorură de zinc (R) se dizolvă în 30 ml apă; 1 g iodură de potasiu (R) și 0,3 g iod (R) se dizolvă în 15 ml apă. Soluțiile se amestecă și se completează cu apă la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Clorură de aluminiu. $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (M_r 241,4).

Clorură de aluminiu 25 g/l. 25 g clorură de aluminiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Clorură de amoniu. Vezi monografia *Ammonii chloridum*.

Clorură de amoniu 100 g/l. 100 g clorură de amoniu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Clorură de bariu. $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_r 244,3).

Clorură de bariu 50 g/l. 50 g clorură de bariu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Clorură de benzoil. $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}$ (M_r 140,6); $d_{20}^{20} \sim 1,21$; p.f. $\sim 197^\circ\text{C}$; $n_D^{20} \sim 1,554$; lacrimogen.

Clorură de calciu. Vezi monografia *Calcii chloridum*.

Clorură de calciu 200 g/l. 200 g clorură de calciu (R) se dizolvă în 700 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Clorură de calciu anhidră. CaCl_2 (M_r 111,0).

Clorură de cobalt (II). $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (M_r 237,9).

Clorură de cobalt (II) 50 g/l. 50 g clorură de cobalt (II) (R) se dizolvă în 800 ml apă, se adaugă 5 ml acid clorhidric (R) și se completează cu apă la 1 000 ml.

Clorură de cobalt (II) 10 g/l. 10,00 g clorură de cobalt (II) (R) se dizolvă în 800 ml apă, se adaugă 4 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Clorură de cupru (II). $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_r 170,5). Se păstrează în recipiente bine închise.

Clorură de fer (III). $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (M_r 270,3). Se păstrează ferit de lumină.

Clorură de fer (III) 30 g/l. 30 g clorură de fer (III) (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Clorură de magneziu. $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (M_r 203,3).

Clorură de magneziu anhidră. MgCl_2 (M_r 95,23).

Clorură de mercur (II). *Sublimat corosiv.* HgCl_2 (M_r 271,5). Corosiv, foarte toxic!

Clorură de mercur (II) 50 g/l. 50 g clorură de mercur (II) (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Clorură de p-nitrobenzoil. $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_2$ (M_r 185,6).

Clorură de potasiu. Vezi monografia *Kalii chloridum*.

Clorură de sodiu. Vezi monografia *Natrii chloridum*.

Clorură de sodiu 100 g/l. 100 g clorură de sodiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Clorură de sodiu apirogenă. Clorură de sodiu (R) depirogenată prin căldură uscată.

Clorură de sodiu-soluție izotonică. 0,9 g clorură de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Clorură de sodiu-soluție izotonică apirogenă. Vezi monografia „*Infundibile natrii chloridi*”.

Clorură de sodiu-soluție saturată. 30 g clorură de sodiu (R) se agită cu 70 ml apă, se lasă în repaus timp de 24 h, agitând din când în când, și se filtrează.

Clorură de sodiu (pentru spectrofotometrie în infraroșu).

Clorură de staniu (II). $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_r 225,6).

Clorură de staniu (II)-soluție. 1,5 g clorură de staniu (II) (R) se dizolvă în 10 ml apă și se acidulează cu 2 ml acid clorhidric (R). Se prepară la nevoie.

Clorură de staniu (II)-soluție pentru arsen. 40 g clorură de staniu (II) (R) se dizolvă în 60 ml acid clorhidric (R).

Clorură de stibiu (III). *Clorură de antimoniu (III).* SbCl_3 (M_r 228,1). Se păstrează ferit de umiditate.

Clorură de stibiu (III) în cloroform-soluție saturată. 30 g clorură de stibiu (III) (R) se agită cu 70 ml cloroform fără alcool (R) timp de 2 h, într-un flacon cu dop rotat. Se poate folosi timp de cel mult 7 zile de la preparare.

Clorură de titan (III). TiCl_3 (M_r 154,2).

Clorură de trifeniltetrazoliu. *Roșu de tetrazoliu.* $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ (M_r 334,8).

Clorură de trifeniltetrazoliu în alcool. 1 g clorură de trifeniltetrazoliu (R) se dizolvă în 50 ml alcool absolut (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Colesterol. Vezi monografia *Cholesterolum*.

Colesterol în alcool. 0,5 g colesterol (R) se dizolvă în 80 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

o-Crezol. *2-Metilfenol.* $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$ (M_r 108,1); cristale sau lichid; $d_{20}^{20} \sim 1,050$; p.t. $\sim 30^\circ\text{C}$; p.f. $\sim 190^\circ\text{C}$;

$n_D^{20} = 1,540 - 1,550$. Se distilează înainte de folosire. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Cromat de potasiu. K_2CrO_4 (M_r 194,2).

Diazometan-soluție. O soluție care conține 0,4 g hidroxid de potasiu (*R*) în 10 ml alcool (*R*) se adaugă la o soluție care conține 2,14 g N-metil-N-nitrozotoluen-4-sulfonamidă (*R*) în 30 ml eter (*R*), cu răcire pe gheață. Dacă se formează un precipitat, se adaugă alcool (*R*) pînă la dizolvarea acestuia. După 5 min se distilează pe baia de apă, obținîndu-se soluția eterică de diazometan. Diazometan-soluție conține aproximativ 1% m/V diazometan.

Atenție! Diazometanul este exploziv în stare gazoasă și este descompus ușor de suprafețele aspre; nu trebuie să se folosească aparatură cu legături cu șlif și nici un fel de piatră pentru fierbere. Diazometanul este extrem de toxic și toate operațiunile trebuie efectuate în nișă.

Diclorhidrat de N, N'-dimetil-4-fenilendiamină. $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$ (M_r 209,1).

Diclorhidrat de N'(1-naftil)-etilendiamină. $C_{12}H_{14}N_2 \cdot 2HCl$ (M_r 259,2).

2,6-Dicloroquinolonimidă. $C_8H_2Cl_2NO$ (M_r 210,4).

1,2-Dicloroetan. Clorură de etilen. $C_2H_4Cl_2$ (M_r 99,00); $d_{20}^{20} \sim 1,257$; p.f. $\sim 83^\circ C$; $n_D^{20} \sim 1,444$.

2,7-Diclorofluoresceină. $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$ (M_r 401,2).

Diclorometan. Clorură de metilen. CH_2Cl_2 (M_r 84,94); $d_4^{20} \sim 1,326$; p.f. $\sim 39,7^\circ C$; $n_D^{20} \sim 1,424$.

Dicromat de potasiu. Bicromat de potasiu. $K_2Cr_2O_7$ (M_r 294,2).

Dicromat de potasiu 50 g/l. 50 g dicromat de potasiu (*R*) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Dietilamină. $C_4H_{11}N$ (M_r 73,14); $d_{20}^{20} \sim 0,705$; p.f. $\sim 55^\circ C$; $n_D^{20} \sim 1,386$; inflamabil.

4-Dietilaminobenzaldehidă. *p*-Dietilaminobenzaldehidă. $C_{11}H_{13}NO$ (M_r 177,2).

Difenilamină. $C_{12}H_{11}N$ (M_r 169,2). Se păstrează ferit de lumină.

Difenilamină-soluție. 1 g difenilamină (*R*) se dizolvă într-un amestec format din 100 ml acid sulfuric (*R*) și 20 ml apă. Soluția este incoloră. Se păstrează ferit de lumină.

Digitonină. $C_{56}H_{92}O_{29}$ (M_r 1 229).

Digitonină în alcool. 0,1 g digitonină (*R*) se dizolvă prin încălzire pe baia de apă în 9 ml alcool (*R*), se răcește și se completează cu același solvent la 10 ml.

Dihidrogenofosfat de potasiu. KH_2PO_4 (M_r 136,1).

Dihidrogenofosfat de sodiu. $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (M_r 138,0).

4-Dimetilaminobenzaldehidă. *p*-Dimetilaminobenzaldehidă. Reactiv Ehrlich. $C_9H_{11}NO$ (M_r 149,2).

4-Dimetilaminobenzaldehidă în acid clorhidric. 0,4 g 4-dimetilaminobenzaldehidă (*R*) se dizolvă într-un amestec răcit, format din 65 ml acid sulfuric (*R*) și 35 ml apă; se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) (*R*) 100 g/l.

4-Dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric. 0,125 g 4-dimetilaminobenzaldehidă (*R*) se dizolvă într-un amestec răcit, format din 65 ml acid sulfuric (*R*) și 35 ml apă; se adaugă 0,1 ml clorură de fer (III) 30 g/l (*R*). Se lasă la întuneric timp de 24 h înainte de folosire. Reactivul păstrat la temperatura camerei se poate folosi cel mult 7 zile de la preparare.

4-Dimetilaminobenzaldehidă în alcool. 0,4 g 4-dimetilaminobenzaldehidă (*R*) se dizolvă în 20 ml alcool absolut (*R*) și se adaugă 2 ml acid clorhidric (*R*). Soluția nu trebuie să fie mai intens colorată decît o soluție de dicromat de potasiu (*R*) 0,334 mmol/l. Dacă soluția este mai intens colorată se agită cu cărbune medicinal (*R*) și se filtrează. Se prepară la nevoie.

4-Dimetilaminobenzaldehidă-soluție. 0,25 g 4-dimetilaminobenzaldehidă (*R*) se dizolvă în 50 ml acid acetic (*R*), se adaugă 3 ml acid fosforic (*R*) și se completează cu apă la 100 ml. Se prepară la nevoie.

2,6-Dimetilanilină. $C_8H_{11}N$ (M_r 121,2); $d_4^{20} \sim 0,956$; p.f. = $192 - 194^\circ C$; $n_D^{20} \sim 1,558$; toxic!

Dimetilformamidă. C_3H_7NO (M_r 73,10); $d_{20}^{20} \sim 0,950$; p.f. $\sim 153^\circ C$; $n_D^{20} \sim 1,428$.

2,4-Dinitrofenilhidrazină. $C_6H_8N_4O_4$ (M_r 198,1).

2,4-Dinitrofenilhidrazină în acid acetic. 1 g 2,4-dinitrofenilhidrazină (*R*) se dizolvă în 50 ml acid acetic (*R*) și se completează cu același solvent la 100 ml.

2,4-Dinitrofenilhidrazină în acid sulfuric. 1,5 g 2,4-dinitrofenilhidrazină (*R*) se dizolvă în 10 ml acid sulfuric (*R*) și se toarnă, sub răcire, peste 60 ml apă. Se prepară la nevoie.

2,4-Dinitrofenilhidrazină-soluție. 0,2 g 2,4-dinitrofenilhidrazină (*R*) se dizolvă în 20 ml metanol (*R*) și se adaugă 80 ml amestec de volume egale de acid clorhidric 250 g/l (*R*) și acid acetic (*R*). Se prepară la nevoie.

Dioxan. Dietilendioxid. $C_4H_8O_2$ (M_r 88,11); $d_{20}^{20} \sim 1,031$; $n_D^{20} \sim 1,417$; inflamabil.

Dioxid de carbon. Bioxid de carbon. CO_2 (M_r 44,01).

Dioxid de sulf. Bioxid de sulf. SO_2 (M_r 64,06).

Disulfid de sodiu. Disulfid de disodiu. Pirosulfit de sodiu. Metabisulfid de sodiu. $Na_2S_2O_5$ (M_r 190,1).

Disulfură de carbon. CS_2 (M_r 76,14); $d_{20}^{20} \sim 1,263$; p.f. $\sim 46^\circ C$; $n_D^{20} \sim 1,628$; inflamabil.

Ditionit de sodiu. *Ditionit de disodiu. Hidrosulfid de sodiu.* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (M_r 174,1).

Edetat disodic. *Etilendiaminotetraacetat disodic. Na_2EDTA . Complexonă III.* $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_r 372,2).

Edetat de magneziu și de sodiu. *Na_2MgEDTA .* $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{MgN}_2\text{Na}_2\text{O}_8$ (M_r 358,5). Se poate folosi și soluția preparată din 1 ml sulfat de magneziu (R) 0,05 mol/l, 2,5 ml tampon amoniacal pH 10,0 (R) la care se adaugă edetat disodic 0,05 mol/l până la colorație albastră la eriocrom T.(I).

Enterokinază. Enteropeptidază purificată din intestinul de porc, cu activitate de 15 unități Kunitz pe miligram.

Ester etilic al clorhidratului de N- α -benzoil-L-arginină. *BAEE-HCl.* $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (M_r 342,8).

Ester etilic al clorhidratului de L-tirozină. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ (M_r 245,7).

Eter. *Eter etilic.* $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ (M_r 74,12); $d_{20}^{20} \sim 0,712$; p.f. $\sim 34^\circ\text{C}$; foarte inflamabil.

Atenție! Nu se distilează și nu se evaporă decât eterul fără peroxizi. *Peroxizi.* Într-un cilindru sau într-o eprubetă cu dop rodat de 12 ml și cu un diametru de aproximativ 1,5 cm se introduc 8 ml iodură de potasiu și amidon-soluție (R) și eter (R) până la 12 ml. Se agită energic și se lasă în repaus, la întuneric, timp de 30 min. Soluția trebuie să rămână incoloră.

Eter de petrol. p.f. = $40 - 60^\circ\text{C}$; inflamabil.

Eter diizopropilic. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}$ (M_r 102,2); $d_{20}^{20} = 0,723 - 0,725$; p.f. = $67 - 69^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,368 - 1,369$.

Etilenglicol. *1,2-Etandiol.* $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$ (M_r 62,07); $d_{20}^{20} \sim 1,112$; p.f. $\sim 198^\circ\text{C}$.

Extract de carne (pentru medii de cultură-microbiologie).

Extract de drojdie (pentru medii de cultură-microbiologie).

Fenilhidrazină. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2$ (M_r 108,2); $d_{20}^{20} \sim 1,098$; p.f. $\sim 243^\circ\text{C}$ (cu descompunere); $n_D^{20} \sim 1,608$.

Fenilhidrazină în acid sulfuric. 70 mg fenilhidrazină (R) se dizolvă într-un amestec format din 68 ml acid sulfuric (R) și 32 ml apă.

Fenobarbital sodic. Vezi monografia *Phenobarbitalum natricum*.

Fenol. $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$ (M_r 94,11). Se păstrează ferit de lumină.

Fenol lichefiat. O soluție în apă care conține aproximativ 90% m/m fenol (R).

2-Fenoxietanol. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ (M_r 138,2); $d_{20}^{20} \sim 1,11$; $n_D^{20} \sim 1,537$.

Fer. Fe (A_r 55,85).

Fibrină. Proteină insolubilă separată prin coagularea sîngelui, spălată și fragmentată.

Fibrină colorată cu roșu de Congo. Fibrina (R) spălată și desfăcută în

fișii se îmbibă în roșu de Congo (I) 20 g/l în alcool 90° ; se spală cu apă și se păstrează în eter (R).

Floroglucinol. *Floroglucină. 1, 3, 5-Benzotriol.* $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_r 162,1).

Floroglucinol-soluție. 0,1 g floroglucinol (R) se dizolvă într-un amestec format din 8 ml alcool (R) și 8 ml acid clorhidric (R). Soluția trebuie să fie limpede și incoloră. Se prepară la nevoie.

Formaldehidă. *Aldehidă formică.* Vezi monografia *Solutio formaldehydi*.

Formamidă. CH_3NO (M_r 45,04); $d_{20}^{20} \sim 1,133$; $n_D^{20} \sim 1,447$.

Fosfor roșu. P (A_r 30,97).

Fosfowolfram de sodiu-soluție. *Reactiv Folin.* 10 g wolfram de sodiu (R), 10 ml acid fosforic (R) și 75 ml apă se încălzesc la fierbere, la reflux, timp de 2 h; după răcire se completează cu apă la 100 ml.

Fucsină bazică. *Magenta.* Amestec de clorură de rozanilină ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2$, M_r 337,9) și clorură de p-rozanilină ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_2$, M_r 323,8).

Fucsină-soluție. 0,1 g fucsină bazică (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Fucsină-soluție decolorată. *Reactiv Schiff.* 0,2 g fucsină bazică (R) se dizolvă în 140 ml apă și se răcește pe gheață. Se adaugă 5 g sulfid de sodiu (R), 5 ml acid clorhidric 250 g/l (R), sub agitare și se completează cu apă la 200 ml. Dacă soluția este tulbură se filtrează; dacă prezintă o colorație, soluția se decolorează prin agitare cu cărbune medicinal (R). Soluția se ține la întuneric timp de 12 h înainte de folosire. Se păstrează ferit de lumină.

Furfuraldehidă. *Furfural.* $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_2$ (M_r 96,08); $d_{20}^{20} = 1,156 - 1,161$; p.f. = $159 - 163^\circ\text{C}$; $n_D^{20} \sim 1,526$. Se păstrează ferit de lumină.

Furfuraldehidă în alcool. 0,4 g furfuraldehidă (R) se dizolvă în 50 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Glicerol. *Glicerină.* Vezi monografia *Glycerolum*.

Glucoză anhidră. Vezi monografia *Glucosum*.

Glucoză monohidrat. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M_r 198,2).

Guaiaic. *Rășină guaiac.* Rășină obținută din *Guaiacum officinale* (*Zygophyllaceae*).

Guaiacol. Vezi monografia *Guaiacolum*.

Guaiacolsulfonat de potasiu. $\text{C}_7\text{H}_7\text{KO}_5\text{S}$ (M_r 242,3).

Gumă arabică. Vezi monografia *Gummi arabicum*.

Hemoglobină (pentru determinarea activității enzimatică a tripsinei).

Hemoglobină denaturată după Anson.

Heparină sodică. Vezi monografia *Heparinum natricum*.

n-Heptan. C_7H_{16} (M_r 100,2); $d_{20}^{20} = 0,683 - 0,686$; p.f. $\sim 98^\circ C$; $n_D^{20} = 1,387 - 1,388$; inflamabil.

Hexacianoferat (II) de potasiu. *Ferocianură de potasiu.* $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ (M_r 422,4).

Hexacianoferat (II) de potasiu 50 g/l. 50 g hexacianoferat (II) de potasiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Hexacianoferat (III) de potasiu. *Fericianură de potasiu.* $K_3[Fe(CN)_6]$ (M_r 329,3).

Hexacianoferat (III) de potasiu 50 g/l. 50 g hexacianoferat (III) de potasiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Hexahidroxoantimonat (V) de potasiu. *Pirostibiati de potasiu.* $K[Sb(OH)_6]$ (M_r 262,9).

Hexahidroxoantimonat (V) de potasiu-soluție. 0,5 g hexahidroxoantimonat (V) de potasiu (R) se încălzesc la fierbere cu 5 ml hidroxid de potasiu 100 g/l (R) și 10 ml apă; se răcește, se agită energic, se lasă în repaus timp de 24 h și se decantează. Se folosește soluția proaspăt preparată.

n-Hexan. C_6H_{14} (M_r 86,18); $d_{20}^{20} = 0,659 - 0,663$; p.f. = $67 - 69^\circ C$; $n_D^{20} = 1,375 - 1,376$; inflamabil.

Hexanitrocobaltat (III) de sodiu. $Na_3[Co(NO_2)_6]$ (M_r 403,9).

Hexanitrocobaltat (III) de sodiu-soluție. 10 g hexanitrocobaltat (III) de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Hidrogen. H_2 (M_r 2,02). Gaz menținut sub presiune în recipiente metalice, închise etanș; conține 99,95% V/V H_2 (pentru cromatografie de gaze).

Hidrogenocarbonat de potasiu. Bicarbonat de potasiu. $KHCO_3$ (M_r 100,1).

Hidrogenocarbonat de sodiu. Vezi monografia *Natrii hydrogenocarbonas*.

Hidrogenofosfat de dipotasiu. K_2HPO_4 (M_r 174,2).

Hidrogenofosfat de disodiu (pentru soluții-tampon). $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ (M_r 178,0).

Hidrogenofosfat de disodiu. Vezi monografia *Dinatrii hydrogenophosphas*.

Hidrogenofosfat de disodiu-soluție. 10 g hidrogenofosfat de disodiu (R) se dizolvă în 70 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Hidrogenofosfat de disodiu anhidru. Na_2HPO_4 (M_r 142,0).

Hidrogenoftalat de potasiu. *Biftalat de potasiu.* $C_8H_5KO_4$ (M_r 204,2).

Hidrogenoftalat de potasiu 20 g/l. 20 g hidrogenoftalat de potasiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Hidrogenoselenit de sodiu. $NaHSeO_3$ (M_r 151,0).

Hidrogenosulfat de potasiu. *Bisulfat de potasiu.* $KHSO_4$ (M_r 136,2).

Hidrogenosulfit de sodiu. *Bisulfit de sodiu.* $NaHSO_3$ (M_r 104,1).

Hidrogenotartrat de potasiu. $C_4H_5KO_6$ (M_r 188,2).

Hidrolizat pancreatic de cazeină (pentru medii de cultură-microbiologie).

Hidrolizat pancreatic de gelatină (pentru medii de cultură-microbiologie).

Hidrolizat peptic de țesut animal (pentru medii de cultură-microbiologie).

Hidrolizat triptic de cazeină (pentru medii de cultură-microbiologie).

Hidroxid de aluminiu. Vezi monografia *Aluminii hydroxydatum*.

Hidroxid de bariu. $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (M_r 315,5).

Hidroxid de bariu-soluție. *Apă de barită.* 5 g hidroxid de bariu (R) se agită cu 100 ml apă proaspăt fiartă și răcită. Se filtrează înainte de folosire.

Hidroxid de calciu. $Ca(OH)_2$ (M_r 74,09).

Hidroxid de calciu-soluție. *Apă de var.* ($\sim 1,5$ g/l). Soluție saturată de hidroxid de calciu proaspăt preparată.

Hidroxid de potasiu. KOH (M_r 56,11).

Hidroxid de potasiu 100 g/l. 100 g hidroxid de potasiu (R), spălat în prealabil cu apă, se dizolvă în 500 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 1 000 ml. Se păstrează în recipiente cu dop de cauciuc, ferit de umiditate și dioxid de carbon.

Hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool. 100 g hidroxid de potasiu (R), spălat în prealabil cu apă, se dizolvă în 500 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Hidroxid de sodiu. $NaOH$ (M_r 40,00).

Hidroxid de sodiu 300 g/l. 300 g hidroxid de sodiu (R), spălat în prealabil cu apă, se dizolvă în 600 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 1 000 ml. Se păstrează în recipiente cu dop de cauciuc, ferit de umiditate și dioxid de carbon.

Hidroxid de sodiu 100 g/l. 100 g hidroxid de sodiu (R), spălat în prealabil cu apă, se dizolvă în 800 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 1 000 ml. Se păstrează în recipiente cu dop de cauciuc, ferit de umiditate și dioxid de carbon.

Hidroxid de sodiu în amoniac. 5 g hidroxid de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă, se adaugă 2 ml amoniac concentrat (R) și se completează cu apă la 100 ml.

Hidroxid de tetrametilamoniu concentrat. $C_4H_{13}NO$ (M_r 91,15). Conține ~ 250 g/l $C_4H_{13}NO$; $d_{20}^{20} \sim 1,03$.

Hidroxid de tetrametilamoniu în alcool. 4 ml hidroxid de tetrametilamoniu concentrat (R) se diluează cu alcool (R) la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Hipobromit de sodiu-soluție. 20 g hidroxid de sodiu (R) se dizolvă în 75 ml apă și se răcește pe gheață. În porțiuni mici, sub agitare și răcire pe gheață,

se adaugă 5 ml brom (R) și se completează cu apă la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Hipoclorit de calciu. Amestec de hipoclorit de calciu, carbonat de calciu și oxid de calciu cu un conținut de cel puțin 25,0% clor activ.

Hipoclorit de calciu 100 g/l. 100 g hipoclorit de calciu (R) se agită cu 1000 ml apă și se lasă în repaus timp de 24 h; se filtrează înainte de folosire.

Hipoclorit de sodiu. NaOCl (M_r 74,44).

Hipofosfit de sodiu. Fosfinat de sodiu. NaH_2PO_2 (M_r 87,99).

Hipofosfit de sodiu în acid clorhidric. Reactiv hipofosforos. 20 g hipofosfit de sodiu (R) se dizolvă prin ușoară încălzire în 40 ml apă. Soluția se toarnă peste 180 ml acid clorhidric (R), se lasă în repaus timp de 24 h și se decantează. Soluția trebuie să fie incoloră.

Hirtie de acetat de plumb. Se îmbibă hirtia de filtru cu acetat de plumb (II) 50 g/l (R), se lasă să se scurgă lichidul și se usucă ferit de lumină. Hirtia se taie în fișii, cu lungimea de aproximativ 50 mm și cu lățimea de aproximativ 6 mm. Se păstrează în recipiente bine închise.

Hirtie indicator pentru arsen. Hirtia de filtru se ține timp de 1 h în clorură de mercur (II) (R) 30 g/l în alcool (R). Se usucă în poziție verticală, ferit de lumină. După uscare se îndepărtează 30 mm din partea de jos, iar restul se taie în fișii cu lungimea de aproximativ 70 mm și cu lățimea de aproximativ 2 mm.

Iod. Vezi monografia *Iodum*.

Iod iodurat-soluție. 4 g iod (R) și 4 g iodură de potasiu (R) se dizolvă în 80 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Iod iodurat-soluție diluată. 0,5 g iod (R) și 1 g iodură de potasiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Iodat de potasiu. KIO_3 (M_r 214,0).

Iodură de mercur (II). HgI_2 (M_r 454,4).

Iodură de potasiu. Vezi monografia *Kalii iodidum*.

Iodură de potasiu-soluție. 10 g iodură de potasiu (R) se dizolvă în 80 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Iodură de potasiu și amidon-soluție. 0,75 g iodură de potasiu (R) se dizolvă în 100 ml apă și se încălzește la fierbere. Se adaugă 0,5 g amidon solubil (R) dizolvat în 35 ml apă, se încălzește la fierbere timp de 2 min și se răcește.

Iodură de potasiu și carbonat de sodiu-soluție. 4 g iodură de potasiu (R) și 14,3 g carbonat de sodiu (R) se dizolvă în 80 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Kieselgur G. Kieselgur natural purificat cu acid clorhidric și calcinat;

conține aproximativ 15% m/m $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$; dimensiunea particulelor este cuprinsă între 10 μm și 40 μm (pentru cromatografie în strat subțire).

Kieselgur H. Kieselgur fără sulfat de calciu; dimensiunea particulelor este cuprinsă între 10 μm și 40 μm (pentru cromatografie pe strat subțire).

În lipsa kieselgurului H se poate folosi kieselgur G din care se îndepărtează sulfatul de calciu astfel: un amestec format din 50 g kieselgur G (R), 250 ml acid clorhidric (R) și 250 ml apă se încălzește la fierbere timp de 20 min, se răcește și se filtrează. Precipitatul se spală cu apă până la îndepărtarea ionului clorură, se usucă la 105 °C și se trece prin sită.

Lactoză. Vezi monografia *Saccharum lactis*.

Laurilsulfat de sodiu. Vezi monografia *Natrii laurylsulfas*.

Maltoză. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M_r 360,3).

D-Manitol. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ (M_r 182,2).

Mercur. Hg (A_r 200,6); $d_{20}^{20} \sim 13,5$; p.f. ~ 357 °C. Toxic!

Mereurotiolat de sodiu. *Mertiolat de sodiu.* $\text{C}_9\text{H}_9\text{HgNaO}_2\text{S}$ (M_r 404,8).

Metanol. *Alcool metilic.* CH_3O (M_r 32,04); $d_{20}^{20} = 0,791 - 0,793$; p.f. = 64 - 65 °C; inflamabil.

Metanol absolut. *Alcool metilic absolut.* CH_3O (M_r 32,04); $d_{20}^{20} \sim 0,793$.

Metaperiodat de sodiu. NaIO_4 (M_r 213,9).

Metaperiodat de sodiu-soluție. 5 g periodat de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Metenamină. *Hexamină. Hexametilentetramină.* Vezi monografia *Methenaminum*.

Metilceluloză. Vezi monografia *Methylcellulosum*.

Metiletilectonă. $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ (M_r 72,10); $d_{20}^{20} \sim 0,805$; p.f. ~ 79 °C; $n_D^{20} \sim 1,381$; inflamabil.

N-Metil-N-nitrozotoluen-4-sulfonamidă. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M_r 214,2).

Metoxietanol. $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ (M_r 76,10); $d_{20}^{20} \sim 0,97$; p.f. ~ 125 °C; $n_D^{20} \sim 1,403$.

Miristat de izopropil. $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (M_r 270,4); $d_{20}^{20} \sim 0,853$; $n_D^{20} = 1,432 - 1,434$.

Molibdat de amoniu. $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (M_r 1236).

Molibdat de amoniu în acid nitric. 15 g molibdat de amoniu (R) se dizolvă în 40 ml apă. Soluția se toarnă, treptat și sub agitare, peste un amestec format din 70 ml acid nitric (R) și 60 ml apă. Se lasă în repaus timp de 24 h și se decantează soluția limpede.

Molibdat de sodiu. $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_r 242,0).

Molibdofosfowolfram de sodiu-soluție. 10 g wolfram de sodiu (R) și 2,5 g acid fosfomolibdenic (R) se dizolvă în 70 ml apă, se adaugă 5 ml acid fosforic (R) și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 2 h; după

răcire se completează cu apă la 100 ml. Se conservă în recipiente bine închise, la rece, ferit de lumină.

Monobromnaftalină. $C_{10}H_7Br$ (M_r 207,1); $d_{20}^{20} \sim 1,489$; p.f. $\sim 281^\circ C$; $n_D^{20} \sim 1,658$ (pentru determinarea indicelui de refracție).

Naftalen-1,3-diol. 1,3-Dihidroxinaftalen. Naftorezorcinol. $C_{10}H_8O_2$ (M_r 160,2).

Naftalină. $C_{10}H_8$ (M_r 128,2).

1-Naftilamină. α -Naftilamină. $C_{10}H_9N$ (M_r 143,2).

1-Naftilamină și acid sulfanilic-soluție. Înainte de folosire, se amestecă volume egale din următoarele soluții: I. 0,15 g 1-naftilamină (R) se dizolvă în 30 ml acid acetic (R) și se completează cu apă la 150 ml. Dacă este cazul se decolorează cu zinc pulbere (R).

II. 0,5 g acid sulfanilic (R) se dizolvă în 30 ml acid acetic (R) și se completează cu apă la 150 ml.

1-Naftol. α -Naftol. $C_{10}H_8O$ (M_r 144,2).

1-Naftol în alcool. 50 mg 1-naftol (R) se dizolvă în 50 ml alcool diluat (R) și se completează cu același solvent la 100 ml. Se prepară la nevoie.

1-Naftol în metanol. Reactiv Molisch. 1 g 1-naftol (R) se dizolvă în 25 ml metanol (R). Se prepară la nevoie.

2-Naftol. β -Naftol. $C_{10}H_8O$ (M_r 144,2).

2-Naftol-soluție. 0,2 g 2-naftol (R) se dizolvă în 5 ml hidroxid de sodiu 1 mol/l și se completează cu apă la 10 ml. Se prepară la nevoie.

Ninhidrină. $C_9H_4O_2 \cdot H_2O$ (M_r 178,1).

Ninhidrină-soluție. 0,2 ninhidrină (R) se dizolvă în 20 ml apă. Se prepară la nevoie.

Nisip. Nisip de mare, spălat cu acid clorhidric (R), apoi cu apă, uscat și calcinat.

Nitrat bazic de bismut. Subnitrat de bismut. Vezi monografia *Bismuthi subnitratis*.

Nitrat de amoniu. NH_4NO_3 (M_r 80,04).

Nitrat de argint. Vezi monografia *Argentii nitratis*.

Nitrat de argint 20 g/l. 20 g nitrat de argint (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Nitrat de bariu. $Ba(NO_3)_2$ (M_r 261,4).

Nitrat de bariu 50 g/l. 50 g nitrat de bariu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Nitrat de bismut. $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ (M_r 485,1).

Nitrat de cobalt (II). $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (M_r 291,0).

Nitrat de cobalt (II) 50 g/l. 50 g nitrat de cobalt (II) (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol. 50 g nitrat de cobalt (II) (R) se dizolvă în 500 ml metanol (R) și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Nitrat de cupru (II). $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ (M_r 241,6).

Nitrat de diaminargint. Nitrat de argint amoniacal. La 10 ml nitrat de argint (R) 50 g/l se adaugă amoniac concentrat (R) până la dizolvarea precipitatului format.

Nitrat de mercur (I). $HgNO_3 \cdot H_2O$ (M_r 280,6).

Nitrat de mercur (I) în acid nitric. Reactiv Millon. Se poate prepara după una din metodele următoare:

1) 10 g nitrat de mercur (I) (R) se dizolvă în 8,5 ml acid nitric (R) și se diluează cu 20 ml apă. Se decantează soluția limpede.

2) 10 g mercur (R) se dizolvă în 15 ml acid nitric (R) și se diluează cu 30 ml apă. Se decantează soluția limpede. Se păstrează ferit de lumină și se folosește timp de cel mult 2 luni de la preparare.

Nitrat de mercur (II). $Hg(NO_3)_2 \cdot H_2O$ (M_r 342,6).

Nitrat de mercur (II) în acid nitric. 2 g nitrat de mercur (II) (R) se dizolvă în 5 ml acid nitric 100 g/l (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Nitrat de plumb (II). $Pb(NO_3)_2$ (M_r 331,2).

Nitrat de plumb (II) 15 g/l. 15 g nitrat de plumb (II) (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Nitrat de potasiu. KNO_3 (M_r 101,1).

Nitrat de sodiu. $NaNO_3$ (M_r 84,99).

Nitrat de toriu (IV). $Th(NO_3)_4 \cdot 4H_2O$ (M_r 552,1).

Nitrat de uraniu. $UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (M_r 502,1).

Nitrat de uraniu-soluție. 4 g nitrat de uraniu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Nitrit de sodiu. Vezi monografia *Natrii nitritis*.

Nitrit de sodiu-soluție. 10 g nitrit de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml. Se prepară la nevoie.

4-Nitroanilină. *p*-Nitroanilină. $C_6H_6N_2O_2$ (M_r 138,1).

4-Nitroanilină-soluție. 75 mg 4-nitroanilină (R) se dizolvă în 100 ml acid clorhidric 1 mol/l, se completează cu metanol (R) la 500 ml și se filtrează. Se folosește după 25 h de la preparare.

Nitrobenzen. $C_6H_5NO_2$ (M_r 123,1); $d_{20}^{20} \sim 1,20$; p.f. $\sim 211^\circ C$; Otrăvitor!

Nitrogen. N_2 (M_r 28,01).

Nitrogen. N_2 (M_r 28,01). Gaz spălat cu apă și trecut prin acid sulfuric (R), menținut sub presiune în recipiente metalice închise etanș (pentru cromatografie de gaze).

Nitrometan. CH_3NO_2 (M_r 61,04); $d_4^{25} \sim 1,132$; $n_D^{25} \sim 1,380$.

(p-terț-Oetilfenoxi) polietoxietanol. *Octoxinol.* Pentru $n = 10 \rightarrow C_{34}H_{62}O_{11}$ (M_r 647,0); $d_4^{25} \sim 1,059$; $n_D^{25} \sim 1,489$. Se păstrează în recipiente bine închise.

Oxalat de amoniu. $C_2H_8N_2O_4 \cdot H_2O$ (M_r 142,1).

Oxalat de amoniu 40 g/l. 40 g oxalat de amoniu (R) se dizolvă, prin încălzire, în 800 ml apă, se răcește și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Oxid de calciu. CaO (M_r 56,08).

Oxid de magneziu. Vezi monografia *Magnesium oxydum*.

Oxid de vanadiu (V). V_2O_5 (M_r 181,9).

Oxid de vanadiu (V) în acid sulfuric. 0,2 g oxid de vanadiu (V) (R) se dizolvă în 4 ml acid sulfuric (R) și se completează cu apă la 100 ml.

Oxid galben de mercur (II). Vezi monografia *Hydrargyri oxydum flavum*.

Oxigen. Vezi monografia *Oxygenium*.

Pancreatină. Vezi monografia *Pancreatinum*.

Pancreatină-soluție alcalină. 0,28 g pancreatină (R) și 1,5 g hidrogenocarbonat de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Parafină. Amestec de hidrocarburi saturate solide obținute prin distilarea petrolului.

Parafină lichidă. Vezi monografia *Paraffinum liquidum*.

Parafină lichidă (pentru spectrofotometrie în infraroșu).

Pentacianonitrozilferat (II) de sodiu. *Nitroprusiat de sodiu.* $Na_2[FeNO(CN)_5] \cdot 2H_2O$ (M_r 298,0).

Pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție. 0,2 g pentacianonitrozilferat (II) de sodiu (R) se dizolvă în 20 ml apă. Se prepară la nevoie.

Pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție alcalină. 0,2 g pentacianonitrozilferat (II) de sodiu (R) și 0,2 g carbonat de sodiu (R) se dizolvă în 20 ml apă.

1-Pentanol. *Alcool n-pentilic.* $C_5H_{12}O$ (M_r 88,15); $d_{20}^{20} \sim 0,817$; p.f. = 138 – 139 °C; $n_D^{20} \sim 1,410$. Se păstrează ferit de lumină.

3,5,7,2',4'-Pentaoxilflavonă. $C_{15}H_{10}O_7 \cdot 2H_2O$ (M_r 338,3).

3,5,7,2',4'-Pentaoxilflavonă în alcool. *Reactiv Morin.* 0,1 g 3,5,7,2',4'-pentaoxilflavonă se dizolvă în alcool (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Pentoxid de fosfor. *Pentoxid de difosfor. Oxid de fosfor (V).* P_2O_5 (M_r 141,9).

Pentoxid de vanadiu. *Pentoxid de divanadiu. Oxid de vanadiu (V).* V_2O_5 (M_r 181,9).

Pentoxid de vanadiu-soluție. *Reactiv Jorisen.* 0,4 g pentoxid de vanadiu (R) se dizolvă în 4 ml acid sulfuric (R); soluția se adaugă peste 50 ml apă și se completează cu apă la 100 ml.

Pepsină. Vezi monografia *Pepsinum*.

Pepsină-soluție acidă. 0,25 g pepsină (R) se dizolvă în 2 ml acid clorhidric 100 g/l (R) și se completează cu apă la 100 ml.

Peptonă (pentru medii de cultură — microbiologie).

Peptonă 1 g/l. 1 g peptonă (R) se dizolvă în 1 000 ml apă, se filtrează și se ajustează pH-ul la $7,1 \pm 0,2$. Se repartizează în recipiente și se sterilizează la 121 °C timp de 15 min.

Peptonă pancreatică (pentru medii de cultură-microbiologie).

Permanganat de potasiu. Vezi monografia *Kalii permanganas*.

Permanganat de potasiu 50 g/l. 50 g permanganat de potasiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Permanganat de potasiu în acid fosforic. 3 g permanganat de potasiu (R) se dizolvă într-un amestec format din 15 ml acid fosforic (R) și 70 ml apă și se completează cu apă la 100 ml.

Peroxid de hidrogen-soluție concentrată. *Perhidrol.* Vezi monografia *Solutio hydrogenii peroxydi concentrata*.

Peroxid de hidrogen-soluție diluată. *Apă oxigenată.* Soluție apoasă stabilizată care conține cel puțin 2,85% și cel mult 3,2% peroxid de hidrogen (H_2O_2 M_r 34,02).

Peroxid de sodiu. Na_2O_2 (M_r 77,99); iritant și corosiv!

Persulfat de amoniu. *Peroxodisulfat de amoniu.* $(NH_4)_2S_2O_8$ (M_r 228,2).

Piridină. C_5H_5N (M_r 79,10); $d_{20}^{20} \sim 0,978$; p.f. ~ 115 °C; $n_D^{20} \sim 1,509$; inflamabil.

Piridină anhidră. 100 g piridină (R) se ține timp de 24 h pe 2 g hidroxid de potasiu (R), se filtrează și se distilează. Se colectează fracțiunea care distilează la 115 – 116 °C.

Pirocatehol. *1,2-Benzenđiol.* $C_6H_6O_2$ (M_r 110,1). Se păstrează ferit de lumină.

Pirogalol. *1,2,3-Benzentriol.* $C_6H_6O_3$ (M_r 126,1).

Pirogalol-soluție slab alcalină. 0,2 g pirogalol (R) se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, evitând agitărea energică; se adaugă picătură cu picătură carbonat de sodiu 100 g/l (R) până când 1 ml din soluția rezultată se colorează în slab roz (indicator fenolftaleină).

Polisorbat 80. Monooleat de polioxiolen (20) sorbitan. Oleat de sorbimacrogol 300. Tween 80. Vezi monografia *Polysorbatum 80*.

Polisorbat 80-soluție. 1 ml polisorbat 80 (R) se dizolvă în 10 ml alcool (R) și se completează cu apă la 100 ml.

1-Propanol. Alcool *n-propilic*. C_3H_8O (M_r 60,10); $d_{20}^{20} = 0,802 - 0,806$.

2-Propanol. Alcool *izopropilic*. C_3H_8O (M_r 60,10); $d_{20}^{20} \sim 0,785$; p.f. = 81 — 83 °C; $n_D^{20} \sim 1,377$.

Propilenglicol. Vezi monografia *Propylenglycolum*.

Proteoză-peptonă (pentru medii de cultură-microbiologie).

Pulbere de piele. Pulbere de piele ușor cromată, pentru dozarea taninurilor.

Reactiv Folin-Ciocâlțu. 100 g wolfram de sodiu (R) și 25 g molibdat de sodiu (R) se dizolvă în 700 ml apă, într-un balon cu dop rotat de 1 500—2 000 ml. Se adaugă 50 ml acid fosforic (R), 100 ml acid clorhidric (R) și se încălzește la fierbere, la reflux, timp de 10 h. După răcire se adaugă 150 g sulfat de litiu (R), 50 ml apă, câteva picături de brom (R) și se încălzește la fierbere timp de 15 min fără refrigerent, pentru a se îndepărta excesul de brom (R). După răcire, conținutul balonului se aduce cantitativ cu mici porțiuni de apă într-un balon cotat, se completează cu același solvent la 1 000 ml, se filtrează și se păstrează ferit de lumină, în recipiente cu dop de cauciuc sau de plută.

Reactiv Folin-Ciocâlțu diluat. 5 ml reactiv Folin-Ciocâlțu (R) se diluează cu 10 ml apă, înainte de folosire.

Reactiv Hagaedorn-Jensen

Soluția I. 5 g sulfat de zinc (R) și 25 g clorură de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Soluția II. 2,5 g iodură de potasiu (R) se dizolvă în 50 ml soluție I și se completează cu aceeași soluție la 100 ml. Se prepară la nevoie.

Reineckat de amoniu. Sare *Reinecke*. *Tetratiocianatodiamincromat (III) de amoniu*. $NH_4[Cr(NH_3)_2(SCN)_4] \cdot H_2O$ (M_r 354,4).

Reineckat de amoniu-soluție. 2 g reineckat de amoniu (R) se agită timp de 1 h cu 100 ml apă și se filtrează. Se prepară la nevoie.

Resazurină sodică. $C_{12}H_6NNaO_4$ (M_r 251,2).

Rezorcinol. Vezi monografia *Resorcinolum*.

Rezorcinol în acid clorhidric. 1 g rezorcinol (R) se dizolvă în 100 ml acid clorhidric (R).

Ribonucleinat de sodiu (extras din drojdie — pentru controlul reactivității termice). Spectrul în ultraviolet al eluatului obținut prin filtrarea pe o coloană de gel de Sephadex G 25 a soluției de ribonucleinat de sodiu (R) \times g/l trebuie să prezinte un singur maxim la 254 nm.

Ribonucleinat de sodiu-soluție. 1,000 g ribonucleinat de sodiu (R) se dizolvă în 90 ml apă aprotogenă (R) și se completează cu același solvent la 100 ml,

într-un balon cotat (se folosesc instrumente și sticlărie depirogenată). Soluția se infiolează respectând aceleași condiții (instrumente și sticlărie depirogenată) și se ține în autoclav la 80 °C timp de 1 h. Operațiunea se repetă de încă două ori, la intervale de 24 h.

Roșu de ruteniu. $Cl_6H_{42}N_{14}O_2Ru_3$ (M_r 786,4).

Roșu de ruteniu-soluție. 80 mg roșu de ruteniu (R) se dizolvă în 100 ml acetat de plumb (II) (R) 95 g/l.

Roșu de Sudan G. *Sudan III*. 1-(4-fenilazo-fenilazo)-2-naftol. $C_{22}H_{16}N_4O$ (M_r 352,4).

Roșu de Sudan G-glicerol. 0,5 g roșu de Sudan G (R) se încălzesc la fierbere cu 50 ml alcool (R). După răcire se filtrează și soluția filtrată se diluează cu glicerol (R) 85% V/V la 100 ml.

Săruri biliare (pentru medii de cultură-microbiologie).

Silicagel. Produs de policondensare al acidului ortosilicic monomer.

Silicagel anhidru. Acid silicic polimerizat, amorf, parțial deshidratat. La 20 °C absoarbe apă, aproximativ 30% din masa sa. Conține ca indicator clorură de cobalt (II) (R).

Silicagel G. *Kieselgel G*. Conține aproximativ 13% $CaSO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$; dimensiunea particulelor este cuprinsă între 10 μm și 40 μm (pentru cromatografie pe strat subțire).

Silicagel GF₂₅₄. *Kieselgel GF₂₅₄*. Silicagel G (R) care conține aproximativ 1,5% indicator fluorescent cu intensitatea maximă în lumina ultravioletă la 254 nm; (pentru cromatografie pe strat subțire).

Silicagel H. *Kieselgel H*. Silicagel fără liant; dimensiunea particulelor este cuprinsă între 10 μm și 40 μm ; (pentru cromatografie pe strat subțire).

Silicagel HF₂₅₄. *Kieselgel HF₂₅₄*. Silicagel H (R) care conține aproximativ 1,5% indicator fluorescent cu intensitatea maximă în lumina ultravioletă la 254 nm; (pentru cromatografie pe strat subțire).

Sodiu. Na (A_r 22,99).

Sulfacetamidă sodică. $C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$ (M_r 254,2).

Sulfamat de amoniu. $H_6N_2O_3S$ (M_r 114,1).

Sulfat de amoniu. $(NH_4)_2SO_4$ (M_r 132,1).

Sulfat de amoniu-fer (III). *Alaun feriamoniacal*. $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ (M_r 482,2).

Sulfat de amoniu-fer (III) 10 g/l. 10 g sulfat de amoniu-fer (III) (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Sulfat de anilină. $C_{12}H_{14}N_2 \cdot H_2SO_4$ (M_r 284,3).

Sulfat de anilină-soluție. 5 g sulfat de anilină (R) se dizolvă în 40 ml apă, se adaugă 50 ml alcool 50° și se completează cu apă la 100 ml.

Sulfat de cadmiu. CdSO_4 (M_r 208,5).

Sulfat de calciu. $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (M_r 145,1).

Sulfat de calciu-soluție saturată. 4 g sulfat de calciu (R) se agită cu 1 000 ml apă timp de 1 h. Soluția se decantează înainte de folosire.

Sulfat de ceriu (IV). $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (M_r 404,3).

Sulfat de ceriu (IV) și amoniu. $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_r 632,6).

Sulfat de cupru (II). $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (M_r 249,7).

Sulfat de cupru (II) 50 g/l. 50 g sulfat de cupru (II) (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Sulfat de cupru (II) și iodată de potasiu-soluție alcalină. *Reactiv cuproalcalin-iodat.* 70,6 g hidrogenofosfat de disodiu (R) ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$), 40 g tartrat de potasiu și sodiu (R) și 180 g sulfat de sodiu anhidru (R) se dizolvă în 300 ml apă; se adaugă 40 ml hidroxid de sodiu 100 g/l (R) și, sub agitare, 8 g sulfat de cupru (II) (R) dizolvat în 100 ml apă, 33,3 ml iodată de potasiu 0,05 mol/l și se completează cu apă la 1 000 ml.

Sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție. *Reactiv Fehling. Soluție cupro-alcalină.*

Soluția I. 34,66 g sulfat de cupru (II) (R) se dizolvă în 200 ml apă și se completează cu același solvent la 500 ml.

Soluția II. 173 g tartrat de potasiu și sodiu (R) și 100 g hidroxid de sodiu (R) se dizolvă în 200 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 500 ml. Se păstrează în recipiente cu dop de cauciuc. Înainte de folosire se amestecă volume egale din cele două soluții.

Sulfat de fer (II). $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (M_r 278,0).

Sulfat de fer (II)-soluție. 5 g sulfat de fer (II) (R) se dizolvă în 90 ml apă și se adaugă 10 ml acid sulfuric (R).

Sulfat de fer (III). $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Sulfat de fer (III) în acid sulfuric. 0,5 g sulfat de fer (III) (R) se dizolvă în 80 ml acid sulfuric (R). Soluția se toarnă peste 500 ml apă, treptat, sub agitare și răcire, apoi se completează cu apă la 1 000 ml.

Sulfat de litiu. $\text{Li}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (M_r 128,0).

Sulfat de magneziu. Vezi monografia *Magnezii sulfas*.

Sulfat de magneziu 100 g/l. 100 g sulfat de magneziu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Sulfat de mercur (II)-soluție. *Reactiv Denigés.* 0,5 g oxid galben de mercur (II) (R) se dizolvă într-un amestec format din 2 ml acid sulfuric (R) și 8 ml apă.

Sulfat de potasiu. K_2SO_4 (M_r 174,3).

Sulfat de sodiu. Vezi monografia *Natrii sulfas*.

Sulfat de sodiu anhidru. Na_2SO_4 (M_r 142,0). Se poate obține din sulfat de sodiu (R), uscat la 30 °C timp de 1 h, apoi la 130 °C pînă la masă constantă.

Sulfat de zinc. Vezi monografia *Zinci sulfas*.

Sulfură de sodiu. $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (M_r 240,2).

Sulfură de sodiu-soluție. 5 g sulfură de sodiu (R) se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 30 ml glicerol (R) și se completează cu apă la 100 ml.

Talc. Vezi monografia *Talcum*.

Tampon acetat pH 3,0. 12,00 g acetat de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 6,0 ml acid acetic (R) și se completează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 100 ml, într-un balon cotat.

Tampon acetat pH 4,6. 5,44 g acetat de sodiu (R) se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 2,40 g acid acetic (R) și se completează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 100 ml, într-un balon cotat.

Tampon acetat pH 5,0. 14,8 ml acid acetic (R) 2 mol/l și 35,2 ml acetat de sodiu (R) 2 mol/l se diluează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 100 ml, într-un balon cotat.

Tampon acetat cu edetat disodic. La 98,0 ml tampon acetat pH 4,6 (R) se adaugă 2 ml edetat disodic 0,05 mol/l.

Tampon acid aminoacetic-acid clorhidric pH 2,9. 0,600 g acid aminoacetic (R) și 0,468 g clorură de sodiu (R) se dizolvă în 80,0 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se adaugă 20,0 ml acid clorhidric 0,1 mol/l.

Tampon amoniacal pH 10,0. 5,40 g clorură de amoniu (R) se dizolvă în 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă 35,0 ml amoniac concentrat (R) și se completează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 100 ml, într-un balon cotat (pH-ul trebuie să fie cuprins între 9,5 și 10,6).

Tampon barbital pH 8,6. 10,30 g barbital sodic (R) și 1,34 g barbital (R) se dizolvă în 500 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tampon borat pH 7,5. 2,50 g clorură de sodiu (R), 2,85 g tetraborat de sodiu (R) și 10,50 g acid boric (R) se dizolvă în 900 ml apă, prin încălzire la aproximativ 50 °C. După răcire se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tampon borat pH 8,0. 0,572 g tetraborat de sodiu (R) și 2,94 g clorură de calciu (R) se dizolvă în 800 ml apă. Se ajustează la pH 8,0 cu acid clorhidric 1 mol/l și se completează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tampon fosfat pH 4,0. 5,04 g hidrogenofosfat de disodiu (R) ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) și 3,01 g dihidrogenofosfat de potasiu (R) se dizolvă în 900 ml apă. Se ajustează la pH 4,0 cu acid acetic (R) și se completează cu apă la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tampon fosfat pH 6,0. 2,00 g hidrogenofosfat de dipotasiu (R) și 8,00 g

dihidrogenofosfat de potasiu (R) se dizolvă în 500 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tampon fosfat pH 6,8 (0,067 mol/l). La 50,0 ml dihidrogenofosfat de potasiu (R) 0,067 mol/l se adaugă 50,0 ml hidrogenofosfat de disodiu (R) 0,067 mol/l.

Tampon fosfat pH 6,8 (0,2 mol/l). La 51,0 ml dihidrogenofosfat de potasiu (R) 0,2 mol/l se adaugă 49,0 ml hidrogenofosfat de disodiu (R) ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) 0,2 mol/l.

Tampon fosfat pH 7,0. La 39,0 ml dihidrogenofosfat de potasiu (R) 0,067 mol/l se adaugă 61,0 ml hidrogenofosfat de disodiu (R) 0,067 mol/l.

Tampon fosfat pH 7,4. 2,28 g dihidrogenofosfat de sodiu (R) și 9,146 g hidrogenofosfat de disodiu (R) ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) se dizolvă în 500 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tampon fosfat pH 8,0. La 94,5 ml hidrogenofosfat de disodiu (R) 0,067 mol/l se adaugă 5,5 ml dihidrogenofosfat de potasiu (R) 0,067 mol/l.

Tampon tris (hidroximetil)aminometan-clorură de sodiu. 0,606 g tris(hidroximetil)aminometan (R) și 2,34 g clorură de sodiu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml, într-un balon cotat.

Tartrat de potasiu și sodiu. Vezi monografia *Kalii et natrii tartras*.

Taurocolat de sodiu. $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NaNSO}_7$ (M_r 537,7).

Taurocolat de sodiu 80 g/l. 80 g taurocolat de sodiu (R) se dizolvă în 500 ml apă prin încălzire la aproximativ 60 °C, se răcește și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Tetraborat de sodiu. *Borax*. Vezi monografia *Natrii tetraboras*.

Tetraclorură de carbon. CCl_4 (M_r 153,8); $d_{20}^{20} = 1,595 - 1,598$; p.f. = 76 - 77 °C; $n_D^{20} \sim 1,460$.

Tetrafenilborat de potasiu-soluție saturată. 0,1 g clorură de potasiu (R) se dizolvă în 100 ml apă. 5 ml din această soluție se diluează cu 45 ml apă și se adaugă 10 ml tetrafenilborat de sodiu 17 g/l (R). Precipitatul obținut se filtrează printr-un creuzet filtrant G_4 , se spală de cinci ori cu câte 5 ml apă, se suspendă în 250 ml apă și se agită timp de 30 min cu un agitator electromagnetic. Se adaugă 0,5 g trioxid de aluminiu (R) și se agită timp de 5 min. Se ține la aproximativ 4 °C, se filtrează, se adaugă 10 ml acid acetic (R) 1 mol/l și se completează cu apă la 250 ml. Soluția trebuie să fie limpede sau cel mult opalescentă. Soluția răcită la 4 °C se folosește la spălarea precipitatului obținut la dozarea potasiului.

Tetrafenilborat de sodiu. $\text{Na}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ (M_r 342,2).

Tetrafenilborat de sodiu 17 g/l. La 17,00 g tetrafenilborat de sodiu (R) se adaugă 800 ml apă, într-un balon cotat; se adaugă 1 g trioxid de aluminiu (R), se agită timp de 10 min și se completează cu apă la 1 000 ml.

Se filtrează prin hîrtie de filtru pînă cînd soluția devine limpede. Se păstrează ferit de lumină, cel mult șase săptămîni. Soluția trebuie să fie limpede.

Tetrahidrofuran. $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ (M_r 72,11); $d_4^{20} \sim 0,889$; p.f. ~ 66 °C; $n_D^{20} \sim 1,407$. **Atenție!** Nu se distilează și nu se folosește decît tetrahidrofuran fără peroxizi.

Peroxizi. La 5,0 ml tetrahidrofuran se adaugă 2,0 ml oxid de vanadiu (V) în acid sulfuric (R); nu trebuie să apară imediat o colorație mai intensă decît colorația unei soluții preparate din 5,0 ml apă la care se adaugă 2,0 ml oxid de vanadiu (V) în acid sulfuric (R).

Dacă tetrahidrofuranul prezintă peroxizi, aceștia se îndepărtează astfel: la 500 ml tetrahidrofuran se adaugă 65 g hidroxid de potasiu (R) pulverizat, într-un balon cu dop rotat de 1 000 ml și se încălzește la fierbere în baia de apă, la reflux, timp de 1 h. Se distilează, îndepărtînd primii 75 ml distilat. Distilarea se oprește cînd în balon au rămas aproximativ 100 ml lichid.

Tetraiodobismutat (III) de potasiu-clorură de bariu pentru cromatografie.

0,15 g nitrat bazic de bismut (R) se dizolvă în 1,5 ml acid acetic (R) se adaugă 14 ml iodură de potasiu (R) 300 g/l, 20 ml acid acetic (R) și se completează cu apă la 100 ml. Înainte de folosire, 6,6 ml soluție se amestecă cu 3,4 ml clorură de bariu (R) 200 g/l.

Tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie. 0,85 g nitrat bazic de bismut (R) se dizolvă într-un amestec format din 40 ml apă și 10 ml acid acetic (R), se adaugă 8 g iodură de potasiu (R) dizolvate în 20 ml apă și se omogenizează (soluție de bază). Se păstrează ferit de lumină, timp de 2-3 luni.

Soluția de pulverizat se prepară, înainte de folosire, din 1 ml soluție de bază și 10 ml amestec format din 100 ml apă și 20 ml acid acetic (R).

Tetraiodobismutat (III) de potasiu-soluție. 7 g iodură de potasiu (R) se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 1,5 g nitrat bazic de bismut (R), acid clorhidric (R), picătură cu picătură (aproximativ 20 de picături), pînă la dizolvare și se diluează cu apă la 25 ml.

Se folosește numai în soluții acide.

Tetraiodobismutat (III) de potasiu și acid tartric-soluție. 10 g acid tartric (R) se dizolvă în 40 ml apă și se adaugă 0,85 g nitrat bazic de bismut (R). Se agită timp de 1 h, se adaugă 20 ml iodură de potasiu (R) 400 g/l și se agită din nou. Se lasă în repaus timp de 24 h și se filtrează (soluție de bază).

Soluția de pulverizat se prepară din 10 g acid tartric (R) dizolvate în 50 ml apă, la care se adaugă 5 ml soluție de bază. Se păstrează ferit de lumină.

Tetraiodomereurat (II) de potasiu. *Reactiv Mayer*. O soluție care conține 1,35 g clorură de mercur (II) (R) în 60 ml apă se adaugă la o soluție

care conține 5 g iodură de potasiu (R) în 10 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml.

Tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină. *Reactiv Nessler.* 10 g iodură de potasiu (R) se dizolvă în 10 ml apă și se adaugă, în porțiuni mici și sub agitare, o soluție saturată de clorură de mercur (II) (R), pînă cînd precipitatul format nu se mai redizolvă. Se adaugă, sub răcire, 30 g hidroxid de potasiu (R) dizolvate în 60 ml apă, 1 ml soluție saturată de clorură de mercur (II) (R) și se completează cu apă la 200 ml. Se lasă să sedimenteze și se decantează soluția limpede.

Tetraoxalat de potasiu. $C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$ (M_r 254,2).

Tetratiocianatomercurat (II) de amoniu-soluție. 2,7 g tiocianat de amoniu (R) și 24 g clorură de mercur (II) (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml. Se păstrează ferit de lumină.

Timol. Vezi monografia *Thymolum*.

Tinctură de guaiac. 2 g guaiac (R) se dizolvă în 100 ml alcool 80°.

Tiocianat de amoniu. NH_4SCN (M_r 76,12).

Tiocianat de amoniu 50 g/l. 50 g tiocianat de amoniu (R) se dizolvă în 500 ml apă și se completează cu același solvent la 1 000 ml.

Tioglicolat de sodiu. $C_2H_3NaO_2S$ (M_r 114,1).

Tiosulfat de sodiu. $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (M_r 248,2).

Tiouree. CH_4N_2S (M_r 76,12).

L-Tirozină. $C_9H_{11}NO_3$ (M_r 181,2).

Toluen. C_7H_8 (M_r 92,14); $d_{20}^{20} \sim 0,866$; p.f. ~ 110 °C; $n_D^{20} \sim 1,497$; inflamabil.

o-Toluidină. C_7H_9N (M_r 107,2); $d_{20}^{20} \sim 1,008$; p.f. = 200–202 °C; $n_D^{20} \sim 1,569$. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină.

o-Toluidină-soluție. La 80 ml o-toluidină (R) se adaugă 920 ml acid acetic (R) și 2,5 g tiouree (R). Soluția trebuie să fie foarte slab colorată. Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină. Se poate folosi timp de cel mult 30 de zile de la preparare.

Tragacanta. Vezi monografia *Tragacantha*.

Trirezol. C_7H_8O (M_r 108,1).

2,2,4-Trimetilpentan. *Izoctan.* C_8H_{18} (M_r 114,2); $d_{20}^{20} \sim 0,691 - 0,696$; p.f. ~ 99 °C; $n_D^{20} = 1,391 - 1,393$; inflamabil.

Trioxid de aluminiu. Al_2O_3 (M_r 102,0).

Trioxid de arsen. *Trioxid de diarsen. Oxid de arsen (III).* As_2O_3 (M_r 197,8).

Tris (hidroximetil)aminometan. $C_4H_{11}NO_3$ (M_r 121,1).

Ulei de floarea soarelui neutralizat. Vezi monografia *Helianthi oleum neutralisatum*.

Ulei de terebentină. Ulei volatil obținut prin distilarea cu vapori de apă a terebentinei, oleorășină provenită de la diferite specii de *Pinus*; $d_{20}^{20} = 0,855 - 0,868$; $n_D^{20} = 1,467 - 1,478$.

Uree. *Carbamidă. Carbodiamidă.* Vezi monografia *Urea*.

Uretan. Vezi monografia *Urethanum*.

Vanadat de amoniu. NH_4VO_3 (M_r 117,0).

Vanilină. $C_8H_8O_3$ (M_r 152,1).

Vanilină în acid clorhidric. 0,15 g vanilină (R) se dizolvă în 10 ml alcool (R) și se adaugă 5 ml acid clorhidric 250 g/l (R).

Vanilină în acid sulfuric. 1 g vanilină (R) se dizolvă în 80 ml acid sulfuric (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Vanilină în alcool. 1 g vanilină (R) se dizolvă în 80 ml alcool (R) și se completează cu același solvent la 100 ml.

Vanilină-soluție. La 100 ml vanilină în alcool (R) se adaugă picătură cu picătură 2 ml acid sulfuric (R). Se prepară la nevoie și se folosește cel mult 48 h de la preparare.

Vată de sticlă cu acetat de plumb. Vata de sticlă se îmbibă cu acetat de plumb (II) 50 g/l (R) apoi se presează între două hîrtii de filtru și se usucă. Se păstrează în recipiente bine închise.

Verde de iod. $C_{26}H_{33}Cl_2N_3$ (M_r 458,5).

Verde de iod-soluție. 1 g verde de iod (R) se dizolvă în 50 ml apă și se completează cu același solvent la 100 ml. Pentru conservare se adaugă un cristal de timol (R).

Wolfram de sodiu. *Tungstat de sodiu.* $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (M_r 329,9).

Xilen. *Amestec de o-, m- și p-izomeri.* C_8H_{10} (M_r 106,2); $d_{20}^{20} \sim 0,86$; p.f. ~ 140 °C; inflamabil.

Zahăr. Vezi monografia *Saccharum*.

Zinc (foi, granule, pulbere). Zn (A_r 65,39).

XI. STANDARDE

A. STANDARDE INTERNAȚIONALE

1. Etaloane biologice internaționale și preparate biologice internaționale de referință. În cazul medicamentelor la care dozarea substanței active nu se poate efectua cu ajutorul metodelor chimice sau fizico-chimice se folosește *dozarea biologică* față de un preparat standard.

Un comitet de experți pentru standardizarea biologică din cadrul Organizației Mondiale a Sănătății cu sediul la Geneva coordonează exprimarea unitară pe plan mondial a activității acestor standarde. Două institute — *National Institute for Medical Research, Mill Hill, London N.W.7 — England* (antibiotice, hormoni, enzime) și *Statens Seruminstitut, Artillerivej 80, Copenhagen-Danemark* (antigene și anticorpi) — elaborează, păstrează și distribuie standardele biologice, sub denumirea de etaloane biologice internaționale și preparate biologice internaționale de referință.

O cantitate determinată din aceste standarde este acceptată convențional ca unitate de măsură și este exprimată prin noțiunea de „unitate internațională“ (U.I.).

Organizația Mondială a Sănătății publică periodic lista în vigoare a etaloanelor biologice internaționale și a preparatelor biologice internaționale de referință.

2. Substanțe chimice de referință internaționale. Aceste standarde internaționale cuprind:

- substanțe pentru care se foloseau inițial etaloane biologice internaționale și care în prezent pot fi caracterizate prin metode fizico-chimice;
- substanțe chimice folosite ca standarde de lucru de Farmacopeea Internațională;
- substanțe chimice necesare ca standarde de referință în cercetare.

Substanțele chimice de referință internaționale sînt distribuite de Organizația Mondială a Sănătății prin Centrul pentru Substanțe Chimice de Referință, *Apoteksbolaget AB Centrallaboratoriet, S-105 14 Stockholm Sweden.*

B. STANDARDE NAȚIONALE

1. **Etaloane naționale (e.n.).** Organizația Mondială a Sănătății distribuie instituțiilor naționale autorizate la cerere și în mod gratuit etaloane biologice internaționale, pe baza cărora acestea elaborează etaloanele naționale, astfel încât 1 unitate etalon național = 1 unitate etalon internațional.

Lista etaloanelor naționale

Ampicilină sodică	Eritromicină (propionat)
Ampicilină trihidrat	Fenoximetilpenicilină
Benzilpenicilină potasică	Gentamicină (sulfat)
Benzilpenicilină sodică	Griseofulvină
Carbencilină sodică	Heparină sodică din mucoasa intestinală
Cefalotină sodică	Heparină sodică din plămâni
Cloramfenicol	Hipofiză posterioară-pulbere
Cloxacilină sodică	Insulină
Colistimetat de sodiu	Kanamicină (sulfat)
Colistină (sulfat)	Neomicină (sulfat)
Digitală (pulbere de frunze)	Nistatină
Doxiciclină (clorhidrat)	Oxacilină sodică
Eritromicină	Oxitetraciclină (clorhidrat)
Eritromicină (lactobionat)	Polimixină B (sulfat)
	Rifampicină
	Streptomycină (sulfat)
	Tetraciclină (clorhidrat)

2. **Substanțe de referință (s.r.).** Substanțele de referință sînt substanțe chimice bine definite și cu o puritate bine determinată, care sînt folosite pentru identificare, dozare sau determinarea altor parametri fizico-chimici prevăzuți în farmacopee. Caracterizarea lor fizico-chimică se efectuează prin comparare cu substanțele chimice de referință internaționale sau cu alte standarde.

Lista substanțelor de referință

Acenocumarol	Anisaldehydă
Acetazolamidă	Atropină (sulfat)
Acid amidotrizoic	Barbital
Acid aminocaproic	Benzocaină
Acid 7-aminocefalosporanic	Bromat de potasiu
Acid 6-aminopenicilanic	Bromhexin (clorhidrat)
Acid benzoic	Bromocriptină (metansulfonat)
Acid 4-cloro-5-sulfamoilantranilic	Butilbiguanidă (tosilat)
Acid iopanoic	N-Butilscolopamoniu (bromură)
Acid nalidixic	Carbamazepină
Acid nicotinic	Carbocromenă (clorhidrat)
Acid oxalic	Cefotaximă sodică
Amlocaină (clorhidrat)	Chimotripsină
Aminoglutetimidă	Chinină (clorhidrat)
Amitriptilină (clorhidrat)	Cianganidină
Amobarbital sodic	Ciclobarbitol
Amoxicilină (trihidrat)	Ciclofosamidă
Anhidrotetraciclină (clorhidrat)	Cinarină
	1,8-Cineol
	Ciproheptadină (clorhidrat)
	Citral

Clomipramină (clorhidrat)	Glibenclamidă
Clonidină	Glutetimidă
Clordiazepoxid	Guaifenesină
Clorfenoxamină (clorhidrat)	Guanetidină (sulfat)
Clorpiramină (clorhidrat)	Hexacianoferat (III) de potasiu
Clorură de sodiu	Hidroclorotiazidă
Clortalidonă	Hidroclortizonă
Clorzoxazonă	Hidroclortizonă (acetat)
Clotrimazol	Hidroclortizonă (hemisuccinat)
Cocaină (clorhidrat)	Hidrogenocarbonat de potasiu
Codeină	Hidrogenoitalat de potasiu
Codeină (clorhidrat)	Hidromorionă (clorhidrat)
Codeină (fosfat)	Hidroxiprogesteronă (acetat)
Colchicină	Hidroxiprogesteronă (caproat)
Colecalciferol	Hiosciamină (bromhidrat)
Cortizonă (acetat)	Histamină (diclorhidrat)
Cverceto	Ibuprofen
Deslanozidă	Iminodibenzil
Dexametazonă	Imipramină (clorhidrat)
Dextran 40	Indometacin
Dextran 70	Iodat de potasiu
Dezoxicortonă (acetat)	Iodohipurat de sodiu
Diazepam	Izoniazidă
Dibenzo [a, d] ciclohepta-1, 4-dien-5-onă	Lanatozidă B
Diclofenac sodic	Lanatozidă C
Dicromat de potasiu	Levemepromazină (hidrogenomaleat)
Diester metilic al acidului 2, 6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3, 5-piridincarboxilic	Lidocaină (clorhidrat)
Diester metilic al acidului 2, 6-dimetil-4-(2-nitrozofenil)-3, 5-piridincarboxilic	Linalil (acetat)
Digitoxină	Linalol
Digoxină	Linestrenol
Dihidroergotamină (metansulfonat)	D-Manoză
Dipiridamol	Maprotilină (clorhidrat)
Dobesilat de calciu	Medroxiprogesteronă (acetat)
Dopamină (clorhidrat)	Mentol
Doxepină (clorhidrat)	Mepacrină (clorhidrat)
4-Epianhidrotetraciclină (clorhidrat)	Meprobamat
6-Epidoxiciclină (clorhidrat)	Metacilină (clorhidrat)
4'-Epidoxorubicină (clorhidrat)	Metadonă (clorhidrat)
Epinefrină	Metaperiodat de sodiu
4-Epitetraciclină (clorhidrat)	Metenamină
Ergocalciferol	Metformină (clorhidrat)
Ergometrină (hidrogenomaleat)	Metilergometrină (hidrogenomaleat)
Ergotamină (tartrat)	Metiltestosteronă
Escină	Metociopramid (clorhidrat)
Etambutol (diclorhidrat)	Metotrexat
Etamsilat	2-Metoxifenol
Etinilestradiol	Metronidazol
Fenazonă	Naftazolină (clorhidrat)
Fenitoină	Neamină (sulfat)
Fenobarbital	Neostigină (bromură)
Fenobarbital sodic	Nicotinamidă
Fizostigmină (salicilat)	Nitrat de argint
Fluorură de sodiu	Nitrat de potasiu
3-Formilrifamicină SV	Nitrazepam
Furazolidonă	Nortriptilină (clorhidrat)
Furosemidă	Noscamină (clorhidrat)
Gitoxină	Papaverină (clorhidrat)
	Paracetamol
	Pentifilină

Pentoxifilină	Rutozidă
Piperazină (adipat)	Saponină
Piracetam	Scopolamină (bromhidrat)
Pirazinamidă	Sulfametoxazol
Piritinol (diclorhidrat)	Sulfametoxidiazină
Pirogalol	Tamoxifen (citrăt)
Prednisolonă	Teofilină anhidră
Prednisolonă (acetat)	Testosteronă (fenilpropionat)
Prednisonă	Testosteronă (propionat)
Prednisonă (acetat)	Tiamină (clorhidrat)
Prenilamină (lactat)	Tinidazol
Primidonă	α -Tocoferol (acetat)
Procaină (clorhidrat)	Triamcinolonă acetonid
Proclorperazină (hidrogenomaleat)	Trifluoperazină (diclorhidrat)
Progesteronă	Trihexifenidil (clorhidrat)
Prometazină (hidrogenomaleat)	Trimetoprim
Propranolol (clorhidrat)	Trioxid de arsen
Rezerpină	Uretan
Riboflavină	Vincamină
Rifampicinchinonă	Xantionol (nicotinat)
Roz bengal sodic	

În țara noastră etaloanele naționale sînt elaborate, păstrate și distribuite de către Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice „Petre Ionescu-Stoian”, str. Aviator Sănătescu nr. 48.

XII. TABELE

Tabele alcoolmetrice

— Concentrația în alcool a amestecului de alcool și apă, la 20 °C, în funcție de densitatea relativă	1235
— Prepararea alcoolului de diferite concentrații prin amestecarea de alcool și apă, la 20 °C (în grame)	1255
— Prepararea alcoolului de diferite concentrații prin amestecarea de alcool și apă, la 20 °C (în mililitri)	1256
Concentrația soluțiilor de zahăr în funcție de densitatea relativă și de indicele de refracție, la 20 °C	1257
Densitatea (ρ) apei la diferite temperaturi	1259
Concentrația în glicerol a amestecului de glicerol și apă în funcție de densitatea relativă și de indicele de refracție, la 20 °C	1260
Numărul de picături pe gram (la 20 °C) pentru unele lichide și preparate farmaceutice lichide din FR X	1261
Doze terapeutice uzuale și maxime	1262
<i>Separanda</i>	1283
<i>Venena</i>	1285
Mase atomice relative	1286
Mărimi și unități de măsură (SI)	1288

TABELE ALCOOLMETRICE

Tabelul I

CONCENTRAȚIA ÎN ALCOOL A AMESTECULUI DE ALCOOL ȘI APĂ, LA 20 °C,
ÎN FUNCȚIE DE DENSITATEA RELATIVĂ

Densitatea relativă a amestecului (d_{20}^{20})	Concentrația în alcool a amestecului		
	% m/m	% V/V	% m/V
1	2	3	4
1,0000	0,00	0,00	0,00
0,9998	11	13	10
6	21	27	21
4	32	40	32
2	43	54	42
0	53	67	53
0,9988	64	81	64
6	75	94	74
4	86	1,08	85
2	96	21	96
0	1,07	35	1,06
0,9978	18	49	17
6	29	62	28
4	40	76	39
2	50	90	50
0	61	2,03	60
0,9968	72	17	71
6	83	31	82
4	94	44	93
2	2,05	58	2,04
0	16	72	15
0,9958	28	86	26
6	39	3,00	37
4	50	15	48
2	61	29	59
0	72	43	70
0,9948	84	57	82
6	95	71	93

(continuare tabel)

1	2	3	4
4	3,06	85	3,04
2	18	4,00	16
0	30	14	27
0,9938	41	29	38
6	53	43	50
4	64	58	61
0	76	72	73
0,9928	88	87	84
6	99	5,01	96
4	4,12	16	4,08
2	24	32	20
0	36	47	31
0,9918	48	62	43
6	60	77	55
4	72	92	67
2	84	6,07	79
0	96	22	91
0,9908	5,09	38	5,03
6	21	53	16
4	34	69	28
2	46	84	40
0	59	7,00	52
0,9898	72	16	65
6	84	31	77
4	97	47	90
2	6,10	63	6,02
0	23	79	15
0,9888	36	95	28
6	49	8,12	40
4	62	28	53
2	75	44	66
0	88	60	79
0,9878	7,01	76	92
6	15	93	7,05
4	28	9,10	18
2	42	26	31
0	55	43	44
0,9868	68	59	57
6	82	76	70
4	95	92	83
2	8,09	10,09	96
0	22	26	8,09
0,9858	36	42	22
6	49	59	36
4	63	76	49
2	76	92	62
0	90	11,09	75
0,9848	9,03	26	88
6	17	43	9,02
4	31	60	15
2	45	77	29
0	59	94	42
0,9838	73	12,11	56
	87	28	69

(continuare tabel)

1	2	3	4
6	10,01	45	82
4	15	62	96
2	29	80	10,10
0	44	97	24
0,9828	58	13,15	38
6	72	32	52
4	87	50	65
2	11,01	67	79
0	15	85	93
0,9818	30	14,03	11,07
6	44	21	21
4	59	39	35
2	74	56	49
0	88	74	64
0,9808	12,03	92	78
6	18	15,10	92
4	32	28	12,06
2	47	46	20
0	62	64	34
0,9798	76	82	48
6	91	16,00	62
4	13,06	18	77
2	21	36	91
0	36	55	13,06
0,9788	52	73	20
6	67	91	35
4	82	17,10	49
2	97	28	64
0	14,12	47	79
0,9778	28	66	94
6	43	85	14,08
4	59	18,03	23
2	74	22	38
0	90	41	53
0,9768	15,06	60	68
6	21	79	83
4	37	98	98
2	53	19,17	15,13
0	68	36	28
0,9758	84	55	43
6	16,00	74	58
4	16	93	73
2	31	20,12	88
0	47	31	16,03
0,9748	62	50	18
6	78	68	32
4	94	87	47
2	17,09	21,06	62
0	24	24	76
0,9738	40	42	91
6	55	61	17,06
4	70	79	20
2	85	98	34
0	18,01	22,16	49

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,9728	16	34	63
6	31	52	78
4	46	70	92
2	61	89	18,06
0	76	23,07	21
0,9718	92	25	35
6	19,07	43	49
4	22	61	63
2	37	79	78
0	52	97	92
0,9708	67	24,15	19,06
6	82	33	20
4	97	51	34
2	20,12	69	48
0	27	86	62
0,9698	41	25,04	76
6	56	22	90
4	71	39	20,04
2	86	57	18
0	21,01	74	32
0,9688	15	92	45
6	30	26,09	59
4	44	26	73
2	59	43	86
0	73	60	21,00
0,9678	88	78	13
6	22,02	95	27
4	16	27,12	40
2	31	29	54
0	45	46	67
0,9668	60	63	81
6	74	80	94
4	88	97	22,08
2	23,03	28,14	21
0	17	31	34
0,9658	31	47	47
6	45	64	61
4	60	81	74
2	74	98	87
0	88	29,14	23,00
0,9648	24,02	31	13
6	16	47	26
4	30	64	39
2	44	80	52
0	58	96	65
0,9638	72	30,13	78
6	85	29	91
4	99	45	24,03
2	25,13	61	16
0	26	77	26
0,9628	40	92	41
6	53	31,08	53
4	66	24	66
2	80	40	78
0	93	55	90

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,9618	26,06	71	25,02
6	20	86	14
4	33	32,01	26
2	46	16	38
0	59	32	50
0,9608	72	47	62
6	85	62	74
4	98	77	86
2	27,11	92	98
0	24	33,07	26,10
0,9598	36	22	22
6	49	36	33
4	62	51	45
2	74	66	56
0	87	81	68
0,9588	28,00	95	80
6	12	34,10	91
4	25	24	27,02
2	37	38	14
0	49	52	25
0,9578	62	66	36
6	74	81	47
4	86	95	58
2	99	35,09	70
0	29,11	23	80
0,9568	23	37	91
6	35	50	28,02
4	47	64	13
2	59	78	24
0	71	92	35
0,9558	83	36,05	46
6	95	19	56
4	30,06	33	67
2	18	46	78
0	30	60	88
0,9548	42	73	99
6	54	86	29,10
4	65	37,00	20
2	77	13	31
0	89	27	41
0,9538	31,01	40	52
6	12	53	62
4	24	66	73
2	35	79	83
0	46	92	93
0,9528	58	38,06	30,04
6	70	19	14
4	81	32	24
2	92	45	34
0	32,04	58	45
0,9518	15	70	55
6	26	83	65
4	37	95	75
2	49	39,08	85
0	66	21	94

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,9508	71	33	31,04
6	82	46	14
4	93	59	24
2	33,04	71	34
0	15	84	44
0,9498	26	96	54
6	38	40,08	64
4	49	21	73
2	60	33	83
0	71	46	93
0,9488	82	58	32,03
6	93	70	13
4	34,04	83	22
2	15	95	32
0	26	41,07	42
0,9478	36	19	51
6	47	31	61
4	58	44	70
2	69	56	80
0	80	68	90
0,9468	91	80	99
6	35,02	92	33,09
4	12	42,04	18
2	23	16	27
0	33	27	36
0,9458	44	39	46
6	54	51	55
4	65	62	64
2	75	74	73
0	86	86	82
0,9448	96	97	92
6	36,07	43,09	34,01
4	17	20	10
2	27	32	19
0	38	43	28
0,9438	48	55	37
6	58	66	46
4	69	78	55
2	79	89	64
0	90	44,00	73
0,9428	37,00	12	82
6	10	23	91
4	20	34	35,00
2	31	46	09
0	41	57	18
0,9418	51	68	26
6	61	79	35
4	71	90	44
2	82	45,02	53
0	92	13	62
0,9408	38,02	24	70
6	12	35	79
4	22	46	88
2	32	57	96
0	42	68	36,05

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,9398	52	79	14
6	62	90	22
4	72	46,01	31
2	82	12	40
0	92	23	48
0,9388	39,02	34	57
6	12	44	66
4	22	55	74
2	32	66	83
0	42	77	91
0,9378	52	88	37,00
6	62	98	08
4	72	47,09	17
2	82	20	25
0	92	31	34
0,9368	40,02	42	42
6	12	52	51
4	22	63	59
2	31	73	67
0	41	84	76
0,9358	51	94	84
6	61	48,05	92
4	70	16	38,01
2	80	26	09
0	90	37	18
0,9348	41,00	47	26
6	10	58	34
4	19	68	42
2	29	78	50
0	39	89	58
0,9338	48	99	67
6	58	49,10	75
4	68	20	83
2	77	30	91
0	87	41	99
0,9328	97	51	39,08
6	42,06	61	16
4	16	71	24
2	25	82	32
0	35	92	40
0,9318	44	50,02	48
6	54	12	56
4	64	22	64
2	73	33	72
0	83	43	80
0,9308	92	53	88
6	43,02	63	96
4	11	73	40,04
2	21	83	12
0	30	93	20
0,9298	40	51,03	28
6	49	13	36
4	58	23	44
2	68	33	51
0	77	43	59

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,9288	87	53	67
6	96	63	75
4	44,06	73	83
2	15	83	91
0	24	93	98
0,9278	34	52,03	41,06
6	43	13	14
4	53	22	22
2	62	32	30
0	71	42	37
0,9268	81	52	45
6	90	62	53
4	99	72	61
2	45,09	82	69
0	18	91	76
0,9258	27	53,01	84
6	37	11	92
4	46	21	99
2	55	30	42,07
0	65	40	15
0,9248	74	50	22
6	83	60	30
4	93	69	38
2	46,02	79	45
0	11	89	53
0,9238	20	98	60
6	29	54,08	68
4	39	17	76
2	48	27	83
0	57	36	91
0,9228	66	46	98
6	75	55	43,06
4	84	65	13
2	94	74	21
0	47,03	84	28
0,9218	12	93	36
6	21	55,03	43
4	30	12	51
2	39	22	58
0	48	31	65
0,9208	57	40	73
6	67	50	80
4	76	59	88
2	85	69	95
0	94	78	44,03
0,9198	48,03	88	10
6	12	97	17
4	21	56,06	25
2	30	15	32
0	39	25	39
0,9188	48	34	47
6	57	43	54
4	66	53	61
2	75	62	69
0	84	71	76

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,9178	93	81	83
6	49,03	90	91
4	12	99	98
2	21	57,08	45,05
0	30	18	12
0,9168	39	26	20
6	48	36	27
4	57	45	34
2	66	54	41
0	75	63	49
0,9158	84	72	56
6	93	82	63
4	50,02	91	71
2	11	58,00	78
0	20	09	85
0,9148	29	18	92
6	38	27	99
4	46	36	46,06
2	55	45	14
0	64	55	21
0,9138	73	64	28
6	82	73	35
4	91	82	42
2	51,00	91	49
0	09	59,00	57
0,9128	18	09	64
6	27	18	71
4	36	27	78
2	45	36	85
0	54	45	92
0,9118	63	54	99
6	72	63	47,06
4	81	72	13
2	90	81	20
0	98	90	27
0,9108	52,07	99	34
6	16	60,08	42
4	25	16	49
2	34	25	56
0	43	34	63
0,9098	52	43	70
6	61	52	77
4	70	61	84
2	78	70	91
0	87	79	98
0,9088	96	88	48,05
6	53,05	96	12
4	14	61,05	19
2	23	14	25
0	31	23	32
0,9078	40	31	39
6	49	40	46
4	58	49	53
2	66	57	60
0	75	66	67

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,9068	84	75	74
6	93	84	81
4	54,02	92	87
2	10	62,01	94
0	19	10	49,01
0,9058	28	18	08
6	37	27	15
4	45	36	22
2	54	44	28
0	63	53	35
0,9048	72	62	42
6	80	70	49
4	89	79	56
2	98	88	63
0	55,07	96	69
0,9038	16	63,05	76
6	24	13	83
4	33	22	90
2	42	31	97
0	51	39	50,03
0,9028	59	48	10
6	68	57	17
4	77	65	24
2	86	74	31
0	95	82	37
0,9018	56,03	91	43
6	12	99	51
4	21	64,08	57
2	29	16	64
0	38	25	71
0,9008	47	33	78
6	56	42	84
4	64	50	91
2	73	59	98
0	82	67	51,04
0,8998	90	76	11
6	99	84	18
4	57,08	93	24
2	16	65,01	31
0	25	10	38
0,8988	34	18	44
6	43	26	51
4	51	35	58
2	60	43	64
0	69	52	71
0,8978	77	60	78
6	86	68	84
4	95	77	91
2	58,03	85	97
0	12	94	52,04
0,8968	21	66,02	11
6	29	10	17
4	38	19	24
2	47	27	30
0	55	35	37

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8958	64	44	44
6	73	52	50
4	81	60	57
2	90	69	63
0	99	77	70
0,8948	59,07	85	76
6	16	94	83
4	25	67,02	89
2	33	10	96
0	42	18	53,03
0,8938	51	27	09
6	59	35	16
4	68	43	22
2	77	51	29
0	85	60	35
0,8928	94	68	42
6	60,02	76	48
4	11	85	55
2	20	93	61
0	28	68,01	68
0,8918	37	09	74
6	46	17	81
4	54	25	87
2	63	34	94
0	71	42	54,00
0,8908	80	50	06
6	89	58	13
4	97	66	19
2	61,06	74	26
0	14	83	32
0,8898	23	91	38
6	31	99	45
4	40	69,07	51
2	49	15	58
0	57	23	64
0,8888	66	31	70
6	74	39	77
4	83	47	83
2	91	55	89
0	62,00	63	96
0,8878	08	71	55,02
6	17	79	08
4	26	87	15
2	34	95	21
0	43	70,03	27
0,8868	51	11	34
6	60	19	40
4	69	27	46
2	77	35	53
0	86	44	59
0,8858	94	52	66
6	63,03	60	72
4	11	68	78
2	20	75	84
0	29	84	91

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8848	37	92	97
6	46	99	56,03
4	54	71,07	10
2	63	15	16
0	71	23	22
0,8838	80	31	28
6	88	39	35
4	97	47	41
2	64,05	55	47
0	14	63	54
0,8828	23	71	60
6	31	79	66
4	40	87	72
2	48	95	78
0	57	72,03	85
0,8818	65	11	91
6	74	18	97
4	82	26	57,03
2	91	34	10
0	99	42	16
0,8808	65,08	50	22
6	17	58	28
4	25	66	34
2	34	73	40
0	42	81	47
0,8798	51	89	53
6	59	97	59
4	68	73,05	65
2	76	12	71
0	85	20	78
0,8788	93	28	84
6	66,02	36	90
4	10	43	96
2	18	51	58,02
0	27	59	08
0,8778	35	67	14
6	44	74	20
4	52	82	26
2	61	90	32
0	69	97	38
0,8768	78	74,05	44
6	86	13	50
4	94	20	57
2	67,03	28	63
0	11	36	69
0,8758	20	43	75
6	28	51	81
4	37	59	87
2	45	66	93
0	54	74	99
0,8748	62	82	59,05
6	71	89	11
4	79	97	17
2	88	75,05	23
0	96	12	29

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8738	68,05	20	35
6	13	28	41
4	21	35	47
2	30	43	53
0	38	50	59
0,8728	47	58	65
6	55	66	71
4	64	73	77
2	72	81	83
0	81	88	89
0,8718	89	96	95
6	97	76,03	60,01
4	69,06	11	07
2	14	19	13
0	23	26	19
0,8708	31	34	25
6	40	41	31
4	48	49	37
2	56	56	43
0	65	64	49
0,8698	73	71	55
6	82	79	61
4	90	86	66
2	99	94	72
0	70,07	77,01	78
0,8688	15	09	84
6	24	16	90
4	32	23	96
2	40	31	61,02
0	49	38	08
0,8678	57	46	13
6	66	53	19
4	74	60	25
2	82	68	31
0	91	75	37
0,8668	99	83	43
6	71,07	90	48
4	16	97	54
2	24	78,05	60
0	33	12	66
0,8658	41	19	72
6	49	27	77
4	58	34	83
2	66	41	89
0	74	49	95
0,8648	83	56	62,01
6	91	64	06
4	99	71	12
2	72,08	78	18
0	16	86	24
0,8638	25	93	30
6	33	79,00	35
4	41	07	41
2	50	15	47
0	58	22	53

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8628	66	29	58
6	75	37	64
4	83	44	70
2	91	51	76
0	73,00	59	81
0,8618	08	66	87
6	17	73	93
4	25	80	98
2	33	87	63,04
0	41	94	10
0,8608	50	80,02	15
6	58	09	21
4	66	16	27
2	75	23	32
0	83	30	38
0,8598	91	37	44
6	74,00	45	49
4	08	52	55
2	16	59	61
0	24	66	66
0,8588	33	73	72
6	41	80	77
4	49	87	83
2	58	94	89
0	66	81,02	94
0,8578	74	09	64,00
6	83	16	06
4	91	23	11
2	99	30	17
0	75,07	37	22
0,8568	16	44	28
6	24	51	33
4	32	58	39
2	40	65	44
0	49	72	50
0,8558	57	79	56
6	65	86	61
4	73	93	67
2	81	82,00	72
0	90	07	78
0,8548	98	14	83
6	76,06	21	89
4	14	28	94
2	23	35	65,00
0	31	42	05
0,8538	39	49	11
6	47	56	16
4	56	63	22
2	64	70	27
0	72	77	32
0,8528	80	84	38
6	88	91	43
4	97	98	49
2	77,05	83,04	54
0	13	11	60

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8518	21	18	65
6	30	25	71
4	38	32	76
2	46	39	82
0	54	46	87
0,8508	62	53	92
6	70	59	98
4	79	66	66,03
2	87	73	09
0	95	80	14
0,8498	78,03	87	20
6	11	94	25
4	20	84,00	30
2	28	07	36
0	36	14	41
0,8438	44	21	46
6	52	28	52
4	60	34	57
2	69	41	62
0	77	48	68
0,8478	85	55	73
6	93	61	78
4	79,01	68	84
2	09	75	89
0	17	81	94
0,8468	26	88	99
6	34	95	67,05
4	42	85,02	10
2	50	08	15
0	58	15	20
0,8458	66	22	26
6	74	28	31
4	83	35	36
2	91	42	42
0	99	48	47
0,8448	80,07	55	52
6	15	61	57
4	23	68	62
2	31	75	68
0	39	81	73
0,8438	47	88	78
6	55	94	83
4	63	86,01	88
2	71	07	94
0	79	14	99
0,8428	87	21	68,04
6	96	27	09
4	81,04	34	14
2	12	40	19
0	20	47	25
0,8418	28	53	30
6	36	60	35
4	44	66	40
2	51	73	45
0	60	79	50

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8408	68	86	55
6	76	92	60
4	84	99	65
2	92	87,05	71
0	82,00	12	76
0,8398	08	18	81
6	16	24	86
4	24	31	91
2	32	37	96
0	40	43	69,01
0,8388	48	50	06
6	56	56	11
4	64	62	16
2	72	69	21
0	80	75	26
0,8378	88	82	31
6	96	88	36
4	83,04	94	41
2	12	88,01	46
0	19	07	51
0,8368	27	13	56
6	35	19	61
4	43	26	66
2	51	32	71
0	59	38	76
0,8358	67	45	81
6	75	51	86
4	83	57	91
2	91	63	96
0	99	70	70,01
0,8348	84,07	76	05
6	15	82	10
4	22	88	15
2	30	94	20
0	38	89,00	25
0,8338	46	06	30
6	54	13	34
4	62	19	39
2	69	25	44
0	77	31	49
0,8328	85	37	54
6	93	43	59
4	85,01	49	63
2	09	55	68
0	16	61	73
0,8318	24	68	78
6	32	74	83
4	40	80	87
2	48	86	92
0	55	92	97
0,8308	63	98	71,02
6	71	90,04	06
4	79	10	11
2	87	16	16
0	95	22	21

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8298	86,02	28	25
6	10	34	30
4	18	40	35
2	26	46	39
0	33	52	44
0,8288	41	58	49
6	49	64	54
4	57	69	58
2	64	75	63
0	72	81	68
0,8278	80	87	72
6	88	93	77
4	95	99	82
2	87,03	91,05	86
0	11	11	91
0,8268	18	17	95
6	26	23	72,00
4	34	28	05
2	42	34	09
0	49	40	14
0,8258	57	46	19
6	65	52	23
4	72	58	28
2	80	63	32
0	88	69	37
0,8248	95	75	41
6	88,03	81	46
4	11	86	51
2	18	92	55
0	26	98	60
0,8238	34	92,04	64
6	41	09	69
4	49	15	73
2	56	21	78
0	64	26	82
0,8228	72	32	87
6	79	38	91
4	87	44	96
2	95	49	73,00
0	89,02	55	05
0,8218	10	61	09
6	17	66	13
4	25	72	18
2	32	77	22
0	40	83	26
0,8208	47	88	31
6	55	94	35
4	62	99	40
2	70	93,05	44
0	77	10	48
0,8198	85	16	52
6	92	21	57
4	90,00	27	62
2	07	32	66
0	15	38	70

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8188	22	43	74
6	30	49	79
4	37	54	83
2	45	60	87
0	52	65	91
0,8178	60	70	96
6	67	76	74,00
4	75	81	04
2	82	87	09
0	90	92	13
0,8168	97	98	17
6	91,04	94,03	21
4	12	08	25
2	19	13	30
0	26	19	34
0,8158	34	24	38
6	41	29	42
4	48	34	46
2	56	40	50
0	63	45	54
0,8148	70	50	59
6	78	55	63
4	85	61	67
2	92	66	71
0	92,00	71	75
0,8138	07	76	79
2	14	81	83
4	21	86	87
2	29	92	91
0	36	97	95
0,8128	43	95,02	99
6	51	07	75,04
4	58	12	08
2	65	17	12
0	72	22	16
0,8118	80	28	20
6	87	33	24
4	94	38	28
2	93,01	43	32
0	09	48	36
0,8108	16	53	40
6	23	58	44
5	30	63	48
2	37	68	52
0	44	73	55
0,8098	52	78	59
6	59	83	63
4	66	88	67
2	73	93	71
0	80	98	75
0,8088	87	96,03	79
6	95	08	83
4	94,02	13	87
2	09	17	91
0	16	22	95

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,8078	23	27	98
6	30	32	76,02
4	37	37	06
2	44	42	10
0	51	47	14
0,8068	59	51	17
6	66	56	21
4	73	61	25
2	80	66	29
0	87	71	33
0,8058	94	76	37
6	95,01	80	40
4	08	85	44
2	15	90	48
0	22	94	51
0,8048	29	99	55
6	36	97,04	59
4	43	08	62
2	50	13	66
0	57	18	70
0,8038	64	22	73
6	70	27	77
4	77	32	81
2	84	36	84
0	91	41	88
0,8028	98	45	92
6	96,05	50	95
4	12	54	99
2	19	59	77,02
0	26	63	06
0,8018	33	68	10
6	39	72	13
4	46	77	17
2	53	81	20
0	60	86	24
0,8008	67	90	27
6	74	95	31
4	80	99	34
2	87	98,04	38
0	94	08	41
0,7998	97,01	13	45
6	08	17	48
4	14	22	52
2	21	26	55
0	28	30	59
0,7988	34	34	62
6	41	39	65
4	48	43	69
2	55	47	72
0	61	51	75
0,7978	68	56	79
6	75	60	82
4	81	64	86
2	88	69	89
0	95	73	92

(continuare tabel)

1	2	3	4
0,7968	98,01	77	96
6	08	81	99
4	14	85	78,02
2	22	90	05
0	28	94	09
0,7958	34	98	12
6	41	99,02	15
4	47	06	19
2	54	10	22
0	61	14	25
0,7948	67	18	28
6	74	23	32
4	80	27	35
2	87	31	38
0	93	35	41
0,7938	99,00	39	45
6	06	43	48
4	13	47	51
2	19	51	54
0	26	55	57
0,7928	32	59	60
6	38	62	63
4	45	66	66
2	51	70	69
0	58	74	72
0,7918	64	78	75
6	70	82	78
4	77	86	81
2	83	90	84
0	89	94	88
0,7909	93	96	90
6	96	97	91
7	99	99	92
67	100,00	100,00	79,27

Tabelul II

PREPARAREA ALCOOLULUI DE DIFERITE CONCENTRAȚII PRIN AMESTECAREA
DE ALCOOL ȘI APĂ, LA 20 °C (ÎN GRAME)

Concentrația al- coolului care se dilucrează	Concentrația alcoolului obținut															
	30c		40c		50c		60c		70c		80c		90c			
	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă		
95c	266	734	361	639	459	541	564	436	675	325	795	205	927	73		
94c	270	730	366	634	466	534	572	428	686	314	807	193	941	59		
93c	275	725	372	628	473	527	581	419	696	304	820	180	956	44		
92c	279	721	377	623	481	519	590	410	707	293	832	168	970	30		
91c	283	717	383	617	488	512	599	401	717	283	845	155	985	15		
90c	287	713	389	611	495	505	608	392	728	272	858	142				
89c	292	708	395	605	503	497	617	383	739	261	871	129				
88c	296	704	401	599	511	489	627	373	751	249	884	116				
87c	301	699	407	593	518	482	636	364	762	238	898	102				
86c	305	695	413	587	526	474	646	354	774	226	911	89				
85c	310	690	420	580	534	466	656	344	786	214	925	75				
84c	315	685	427	573	543	457	666	334	798	202	940	60				
83c	320	680	432	568	551	449	676	324	810	190	954	46				
82c	325	675	440	560	560	440	687	313	823	177	969	31				
81c	330	670	447	553	568	432	698	302	836	164	984	16				
80c	335	665	454	546	577	423	709	291	849	151						
79c	340	660	461	539	587	413	720	280	863	137						
78c	346	654	468	532	596	404	732	268	876	124						
77c	351	649	475	525	605	395	743	257	890	110						
76c	357	643	484	516	615	385	755	245	905	95						
75c	363	637	492	508	625	375	768	232	920	80						
74c	369	631	500	500	636	364	781	219	935	65						
73c	375	625	508	492	646	354	794	206	951	49						
72c	381	619	517	483	657	343	807	193	967	33						
71c	388	612	526	474	669	331	821	179	983	17						
70c	394	606	535	465	680	320	835	165								

Tabelul III

PREPARAREA ALCOOLULUI DE DIFERITE CONCENTRAȚII PRIN AMESTECAREA
DE ALCOOL ȘI APĂ, LA 20 °C (ÎN MILILITRI)

Concen- trația al- coolului care se diluază	Concentrația alcoolului obținut												
	30c	35c	40c	45c	50c	55c	60c	65c	70c	75c	80c	85c	90c
	Volumul de apă (în mililitri)												
35c	167												
40c	335	144											
45c	505	290	127										
50c	674	436	255	114									
55c	845	583	384	229	103								
60c	1017	730	514	344	207	95							
65c	1189	878	644	460	311	190	88						
70c	1360	1027	774	577	417	285	175	81					
75c	1535	1177	906	694	523	382	264	163	76				
80c	1709	1327	1039	812	630	480	353	246	153	72			
85c	1884	1478	1172	932	738	578	443	329	231	144	68		
90c	2061	1630	1306	1052	847	677	535	414	310	218	138	65	
95c	2239	1785	1443	1174	957	779	629	501	391	295	209	133	64

Observație. Pentru a obține alcool de o anumită concentrație (30c — 90c) se amestecă 1 000 ml alcool (la 20 °C) de concentrația prevăzută în prima coloană verticală cu volumele respective de apă (la 20 °C) prevăzute la intersecția coloanelor orizontale cu cele verticale.

Exemplu : pentru a obține alcool 40c din alcool 90c se amestecă 1 000 ml alcool 90c cu 1 306 ml apă.

CONCENTRAȚIA SOLUȚIILOR DE ZAHĂR ÎN FUNCȚIE DE DENSITATEA
RELATIVĂ ȘI DE INDICELE DE REFRACTIE LA 20 °C

Masa de zahăr (în grame)		Densitate (d_{4}^{20})	Indice de refracție (n_{D}^{20})
în 100 g	în 1 000 ml		
1	2	3	4
0	—	0,9982	1,3330
1	10,02	1,0021	1,3344
2	20,12	1,0060	1,3359
3	30,30	1,0099	1,3373
4	40,56	1,0139	1,3388
5	50,89	1,0179	1,3403
6	61,31	1,0219	1,3418
7	71,81	1,0259	1,3433
8	82,40	1,0299	1,3448
9	93,06	1,0340	1,3463
10	103,8	1,0381	1,3478
11	114,7	1,0423	1,3494
12	125,6	1,0465	1,3509
13	136,6	1,0507	1,3525
14	147,7	1,0549	1,3541
15	158,9	1,0592	1,3557
16	170,2	1,0635	1,3573
17	181,5	1,0678	1,3589
18	193,0	1,0721	1,3605
19	204,5	1,0765	1,3622
20	216,2	1,0810	1,3638
21	227,9	1,0854	1,3655
22	239,8	1,0899	1,3672
23	251,7	1,0944	1,3689
24	263,8	1,0990	1,3706
25	275,9	1,1036	1,3723
26	288,1	1,1082	1,3740
27	300,5	1,1128	1,3758
28	312,9	1,1175	1,3775
29	325,4	1,1222	1,3793
30	338,1	1,1270	1,3811
31	350,8	1,1318	1,3829
32	363,7	1,1366	1,3847
33	376,7	1,1415	1,3865
34	389,8	1,1463	1,3883
35	402,9	1,1513	1,3902
36	416,2	1,1562	1,3920
37	429,7	1,1612	1,3939
38	443,2	1,1663	1,3958
39	456,8	1,1713	1,3978

(continuare tabel)

1	2	3	4
40	470,6	1,1764	1,3997
41	484,5	1,1816	1,4016
42	498,4	1,1868	1,4036
43	512,6	1,1920	1,4056
44	526,8	1,1972	1,4076
45	541,1	1,2025	1,4096
46	555,6	1,2079	1,4117
47	570,2	1,2132	1,4137
48	584,9	1,2186	1,4158
49	599,8	1,2241	1,4179
50	614,8	1,2296	1,4200
51	629,9	1,2351	1,4221
52	645,1	1,2406	1,4242
53	661,5	1,2462	1,4264
54	676,0	1,2519	1,4285
55	691,6	1,2575	1,4307
56	707,4	1,2632	1,4329
57	723,3	1,2690	1,4351
58	739,4	1,2748	1,4373
59	755,6	1,2806	1,4396
60	771,9	1,2865	1,4418
61	781,3	1,2924	1,4441
62	804,9	1,2983	1,4464
63	821,7	1,3043	1,4486
64	838,6	1,3103	1,4509
65	855,6	1,3163	1,4532
66	872,8	1,3224	1,4555
67	890,1	1,3286	1,4579
68	907,6	1,3347	1,4603
69	925,2	1,3409	1,4627
70	943,0	1,3472	1,4651
71	961,0	1,3535	1,4676
72	979,0	1,3598	1,4700
73	997,3	1,3661	1,4725
74	1016	1,3725	1,4749
75	1034	1,3790	1,4774
76	1053	1,3854	1,4799
77	1072	1,3920	1,4825
78	1091	1,3985	1,4850
79	1110	1,4051	1,4876
80	1129	1,4117	1,4901
81	1149	1,4184	1,4927
82	1169	1,4251	1,4954
83	1188	1,4318	1,4980
84	1208	1,4386	1,5007
85	1229	1,4454	1,5033

DENSITATEA (ρ) APEI LA DIFERITE TEMPERATURI

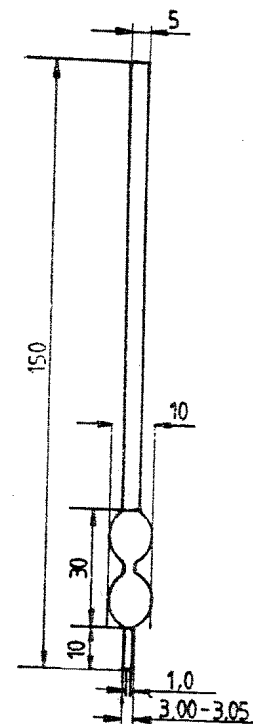
Temperatură (în grade Celsius)	Densitate (ρ)	Temperatură (în grade Celsius)	Densitate (ρ)
0	0,99987	27	0,99654
1	0,99993	28	0,99626
2	0,99997	29	0,99597
3	0,99999	30	0,99567
4	1,00000	31	0,99537
5	0,99999	32	0,99505
6	0,99997	33	0,99473
7	0,99993	34	0,99440
8	0,99988	35	0,99406
9	0,99981	36	0,99371
10	0,99973	37	0,99336
11	0,99963	38	0,99299
12	0,99952	39	0,99262
13	0,99940	40	0,99224
14	0,99927	45	0,99024
15	0,99913	50	0,98807
16	0,99897	55	0,98573
17	0,99880	60	0,98324
18	0,99862	65	0,98059
19	0,99843	70	0,97781
20	0,99823	75	0,97489
21	0,99802	80	0,97183
22	0,99780	85	0,96865
23	0,99756	90	0,96534
24	0,99732	95	0,96192
25	0,99707	100	0,95838
26	0,99681		

CONCENTRAȚIA ÎN GLICEROL A AMESTECULUI DE GLICEROL ȘI APĂ ÎN FUNCȚIE DE DENSITATEA RELATIVĂ ȘI DE INDICELE DE REFRACTIE, LA 20 °C

Densitatea relativă a amestecului (d_{20}^{20})	Indicele de refracție al amestecului (n_D^{20})	Concentrația în glicerol a amestecului (%)
1,229	1,454	87
1,232	1,455	88
1,235	1,457	89
1,237	1,458	90
1,240	1,460	91
1,243	1,461	92
1,245	1,463	93
1,248	1,464	94
1,251	1,466	95
1,253	1,467	96
1,256	1,469	97
1,258	1,471	98
1,261	1,472	99
1,263	1,474	100

NUMĂRUL DE PICĂTURI PE GRAM (LA 20 °C) PENTRU UNELE LICHIDE ȘI PREPARATE FARMACEUTICE LICHIDE DIN FR X

Denumire	Nr. de picături pe gram
<i>Acidum aceticum</i>	57
<i>Acidum aceticum dilutum</i>	33
<i>Acidum hydrochloricum</i>	20
<i>Acidum hydrochloricum dilutum</i>	20
<i>Acidum lacticum</i>	36
<i>Acidum phosphoricum</i>	19
<i>Acidum phosphoricum dilutum</i>	20
<i>Aether</i>	90
<i>Alcoholum</i>	63
<i>Alcoholum dilutum</i>	56
<i>Anisi aetheroleum</i>	41
<i>Aqua destillata</i>	20
<i>Chloroformium</i>	55
<i>Cinnamomi aetheroleum</i>	40
<i>Citri aetheroleum</i>	52
<i>Eucalypti aetheroleum</i>	53
<i>Foeniculi aetheroleum</i>	47
<i>Glycerolum</i>	25
<i>Lavandulae aetheroleum</i>	53
<i>Menthae aetheroleum</i>	52
<i>Methylis salicylas</i>	38
<i>Pini montanae aetheroleum</i>	53
<i>Polysorbatum 80</i>	39
<i>Solutio ammonii acetatis 15%</i>	27
<i>Solutio digitoximi 0,1%</i>	50
<i>Solutio epinephrini 0,1%</i>	20
<i>Solutio iodi spirituosa</i>	55
<i>Tinctura Aconiti</i>	60
<i>Tinctura anticholerina</i>	56
<i>Tinctura Belladonnae</i>	57
<i>Tinctura Opii</i>	56
<i>Tinctura Valerianae</i>	57



Picător normal.

Observații. Picăturile se măsoară, în cădere liberă, cu ajutorul unui picător normal (reprezentat în figură) ținut în poziție verticală.

Se recomandă fixarea picătorului într-un stativ.

Picătorul normal se curăță și se usucă înainte de folosire.

În lipsa picătorului normal se poate folosi o pipetă care se etalonează astfel: se cântărește un număr de picături, apropiat de cel prevăzut în tabel pentru lichidul sau preparatul farmaceutic lichid respectiv, în condițiile specificate pentru picătorul normal. Se calculează media a cel puțin cinci determinări și rezultatul obținut se raportează la 1 g lichid sau preparat farmaceutic lichid.

DOZE TERAPEUTICE UZUALE ȘI MAXIME

În tabel sînt înscrise dozele terapeutice uzuale și maxime pentru adulți ale produselor farmacologic active din FR X (substanțe farmaceutice, produse vegetale și unele preparate farmaceutice). Dozele terapeutice sînt exprimate, în general, în grame sau în mililitri. În cazul dozelor mici și foarte mici sînt folosite ca unități de măsură miligramul sau microgramul. Dacă este cazul, dozele sînt exprimate în unități internaționale. Pentru substanțele citostatice, dozele sînt de cele mai multe ori raportate la metru pătrat suprafață corporală.

Dozele terapeutice uzuale ale majorității produselor medicamentoase nu sînt strict delimitate, cuprinzînd un domeniu mai larg care depinde de marginea de siguranță a produsului respectiv și sînt stabilite de cel care prescrie medicamentul, în funcție de unele caracteristici ale bolnavului. Din acest motiv, dozele terapeutice uzuale prevăzute în tabel au un caracter orientativ.

Dozele terapeutice maxime (cele mai mari doze terapeutice suportate de majoritatea pacienților fără apariția unor fenomene toxice) sînt mai precis delimitate și nu trebuie depășite decît în cazul în care pe prescripția medicală se specifică „*sic volo*”. Dacă pe aceeași prescripție medicală sînt înscrise mai multe produse care conțin același principiu activ, la calcularea dozei maxime trebuie să se țină seama de totalul cantităților aceluiasi principiu activ.

Pentru unele produse, practic netoxice, s-au înscris în tabel numai dozele terapeutice uzuale.

În cazul în care dozele uzuale sau dozele maxime sînt aceleași pentru o dată și pentru 24 h, în tabel valorile respective sînt înscrise atît pentru o dată cît și pentru 24 h; medicamentul se administrează în acest caz într-o singură priză pe parcursul a 24 h.

La „Observații” sînt prevăzute, cînd este cazul, unele caracteristici privind posologia (doză de atac, dozaj progresiv, interval minim între doze, dozaj diferit în funcție de indicații etc.).

Dozele terapeutice pentru copii se pot deduce din dozele pentru adulți, folosind procedee simple, cum ar fi raportarea dozei pe kilogram a adultului la masa corporală a copilului. Rezultatele nu sînt satisfăcătoare, obținîndu-se în general doze prea mici pentru sugar și copilul mic și prea mari pentru nou-născut.

Pentru calcularea unor doze terapeutice cît mai adecvate s-au propus formule în care sînt incluși mai mult factori: vîrsta, suprafața, masa corporală. Aceste formule au un caracter orientativ și nu pot fi aplicate la nou-născut sau la sugar, fiind utile în general după vîrsta de 1 an.

Formula lui Clark poate fi folosită pentru copii peste 2 ani:

$$d = \frac{G}{70} D \cdot F$$

în care:

- d = doza terapeutică pentru copil;
- D = doza terapeutică pentru adult;
- G = masa corporală a copilului (în kilograme);
- F = factor de corecție a masei corporale.

F	Masa corporală (în kilograme)
2	10-16
1,5	sub 36
1,25	sub 56

În scopul obținerii unei mai mari exactități s-a elaborat o formulă care permite calcularea dozei copilului pe kilogram masă corporală, ținînd seama de raportul suprafețelor cît și al maselor corporale ale copilului și adultului:

$$d = D \cdot \frac{s}{1,73} \cdot \frac{70}{m}$$

în care:

- d = doza terapeutică pe kilogram masă corporală la copil;
- D = doza terapeutică pe kilogram masă corporală la adult;
- s = suprafața corporală la copil (în metri pătrați);
- m = masa corporală la copil (în kilograme);
- 1,73 = suprafața corporală la adult (în metri pătrați);
- 70 = masa corporală la adult (în kilograme).

Calcularea dozei pentru copil, folosind suprafața corporală, se efectuează cu ajutorul unor *tabele* în care sînt înscrise înălțimea și masa corporală a copilului, din care se obține suprafața corporală și procentul pe care acestea îl reprezintă în raport cu suprafața corporală a adultului. Doza pentru copil reprezintă același procent din doza pentru adult ca și suprafața sa corporală față de suprafața corporală a adultului.

DOZELE TERAPEUTICE UZUALE ȘI MAXIME ALE MEDICAMENTELOR PENTRU ADULȚI

Denumire	Cale de administrare	Doze terapeutice uzuale			Doze terapeutice maxime		Observații
		pentru o dată	pentru 24 h	pentru o dată	pentru 24 h		
1	2	3	4	5	6	7	
<i>Acenocumarolum</i>	p.o.	0,002—0,006 g	0,002—0,006 g	0,020 g	0,020 g	Tratament sub controlul timpurii de protrombină Doza de atac: 0,010—0,020 g/24 h Doza inițială: 0,500 g	
<i>Acetazolamidum</i>	p.o.	0,250 g	1,000 g	0,500 g	1,500 g		
<i>Acidum acetylsalicylicum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	1,000—5,000 g	2,000 g	8,000 g		
<i>Acidum aminocaproicum</i>	p.o. i.v.	3,000—6,000 g 1,000—5,000 g	12,000—24,000 g 10,000 g	6,000 g 6,000 g	30,000 g 30,000 g		
<i>Acidum ascorbicum</i>	p.o. i.m. i.v.	0,100—0,500 g 0,500 g	0,100—1,000 g 0,500—1,000 g				
<i>Acidum glutamicum</i>	p.o.	2,000—4,000 g	4,000—12,000 g				
<i>Acidum hydrochloricum dilutum</i>	p.o.	0,5 ml	1,5 ml	2 ml	6 ml		
<i>Acidum lacticum</i>	p.o.	0,750 g	6,000 g	4,000 g	20,000 g		
<i>Acidum naldixicum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	2,000—4,000 g	1,000 g	4,000 g		
<i>Acidum nicotinicum</i>	p.o.	0,050—0,200 g	0,300—0,500 g	0,500 g	8,000 g	Ca hipolipemiant dozajul este progresiv	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Aluminii hydroxydatum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	1,000—6,000 g			
<i>Amfetamini sulfas</i>	p.o.	0,003—0,006 g	0,003—0,009 g	0,009 g	0,030 g	
<i>Aminoglutethimidum</i>	p.o.	0,250 g	1,000 g	0,500 g	2,000 g	Se asociază obligatoriu cu hidro-cortizonă
<i>Aminophyllinum</i>	p.o. i.v. i.r.	0,100—0,300 g 0,250—0,300 g 0,960 g	0,300—1,000 g 0,250—0,750 g 0,720—1,080 g	0,500 g 0,500 g 0,500 g	1,500 g 1,500 g 1,500 g	
<i>Amtripylini hydrochloridum</i>	p.o. i.m. perf.	0,010—0,050 g 0,025—0,050 g	0,050—0,150 g 0,050—0,150 g 0,025—0,050 g	0,100 g 0,050 g	0,300 g 0,200 g 0,100 g	p.o., i.m.: dozaj progresiv
<i>Ammonii bromidum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	1,000—3,000 g	3,000 g	9,000 g	
<i>Ammonii chloridum</i>	p.o.	1,000 g	4,000 g	4,000 g	12,000 g	
<i>Amobarbitatum natrium</i>	p.o. i.m. i.v.	0,015—0,200 g 0,050 g	0,030—0,200 g 0,100 g	0,500 g 0,250 g	1,000 g 0,750 g	
<i>Amoxicillinum trihydratum</i>	p.o.	0,150—0,900 g	0,750—4,500 g	1,500 g	6,000 g	
<i>Ampicillinum natrium</i>	i.m. i.v.	0,500—1,000 g 1,000—2,000 g	2,000—8,000 g 2,000—12,000 g	2,500 g	14,000 g	
<i>Ampicillinum trihydratum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	2,000—4,000 g	5,000 g	15,000 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Atropini sulfas</i>	p.o. s.c.	0,250—0,500 mg 0,250 mg	1,000—2,000 mg 0,500 mg	2,000 mg 1,000 mg	4,000 mg 2,000 mg	Dozele maxime pot fi depășite în tratamentul intoxicației cu compuși organofosforici
<i>Barbitalum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	0,250—0,500 g	0,750 g	1,500 g	
<i>Barbitalum natriatum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	0,250—0,500 g	0,750 g	1,500 g	
<i>Belladonnae folium</i>	p.o.	0,050—0,100 g	0,100—0,200 g	0,200 g	0,600 g	
<i>Benazocainum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	0,750—1,500 g	1,000 g	3,000 g	
<i>Benzyloxyphenilinum kalicium</i>	i.m. i.v.	200 000— 1 000 000 U.I.	800 000— 20 000 000 U.I.	5 000 000 U.I.	40 000 000 U.I.	
<i>Benzyloxyphenilinum natriatum</i>	i.m. i.v.	200 000— 1 000 000 U.I.	800 000— 20 000 000 U.I.	5 000 000 U.I.	40 000 000 U.I.	În dezechilibrul hidroelectrolitic dozele se adaptează concentrației electrolitilor
<i>Bismuthi subcarbonas</i>	p.o.	0,600—2,000 g	2,000—8,000 g	5,000 g	10,000 g	
<i>Bismuthi subnitras</i>	p.o.	0,300—1,200 g	1,000—5,000 g	5,000 g	10,000 g	
<i>Bromhexini hydrochloridum</i>	p.o.	0,004—0,008 g	0,024—0,032 g	0,025 g	0,075 g	
<i>Bromisovalum</i>	p.o.	0,300 g	0,900 g	1,500 g	3,000 g	
<i>Bromocriptini mesylas</i>	p.o.	0,00125— 0,020 g	0,0025— 0,060 g	0,030 g	0,100 g	Dozaș progresiv
<i>Butylscopolammonii bromidum</i>	p.o. i.m. i.v. i.	0,010 g 0,010 g 0,010 g	0,030—0,040 g 0,010—0,030 g 0,030—0,050 g	0,050 g 0,020 g 0,050 g	0,100 g 0,060 g 0,100 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Calcii bromidum</i>	p.o. i.v.	0,500—1,000 g 1,000—2,000 g	1,000—3,000 g 3,000—4,000 g	2,000 g 2,000 g	6,000 g 5,000 g	
<i>Calcii carbonas</i>	p.o.	0,500—1,000 g	1,000—3,000 g	5,000 g	8,000 g	
<i>Calcii chloridum</i>	p.o. i.v.	0,500—1,000 g 1,000—2,000 g	2,000—5,000 g 3,000—4,000 g	2,000 g 2,000 g	10,000 g 4,000 g	
<i>Calcii dobesilas</i>	p.o.	0,250—0,500 g	0,500—0,750 g	0,500 g	1,500 g	
<i>Calcii gluconas</i>	p.o. i.m. i.v.	1,000 g 1,000 g	5,000 g 3,000 g	2,000 g 1,000 g	10,000 g 3,000 g	
<i>Calcii glycerophosphas</i>	p.o.	0,500—1,000 g	1,000—3,000 g	2,000 g	6,000 g	
<i>Calcii lactas</i>	p.o.	0,500—1,000 g	5,000 g	5,000 g	10,000 g	
<i>Calcii phosphas tribasicus</i>	p.o.	1,000 g	2,000—5,000 g	2,000 g	10,000 g	
<i>Carbamazepinum</i>	p.o.	0,200 g	0,600—0,800 g	0,400 g	1,200 g	Dozaș progresiv
<i>Carbencillinum natriatum</i>	i.m. perf.	1,000—2,000 g 5,000—10,000 g	4,000—8,000 g 12,000—30,000 g	4,000 g 10,000 g	30,000 g 30,000 g	
<i>Carbocromeni hydrochloridum</i>	p.o.	0,075—0,150 g	0,225—0,450 g	0,450 g	0,900 g	
<i>Cefalotinum natriatum</i>	i.m. i.v.	1,000 g	4,000—6,000 g	2,000 g	12,000 g	
<i>Cefotaximum natriatum</i>	i.m. i.v.	1,000 g	4,000—6,000 g	2,000 g	12, g	
<i>Chinidini sulfas</i>	p.o.	0,200—0,300 g	0,600—1,200 g	0,600 g	3,000 g	
<i>Chinini hydrochloridum</i>	p.o.	0,200—0,300 g	0,600—1,200 g	0,500 g	2,000 g	
<i>Chinini sulfas</i>	p.o.	0,200—0,300 g	0,300—1,200 g	0,500 g	2,000 g	
<i>Chloramphenicolii natrii succinas</i>	i.m. i.v.	0,500—1,000 g	1,500—2,000 g	1,000 g	4,000 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Chloramphenicolum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	1,500—3,000 g	1,000 g	3,500 g	
<i>Chloridiazepoxidum</i>	p.o.	0,005—0,010 g	0,010—0,050 g	0,025 g	0,100 g	
<i>Chloropyramini hydrochloridum</i>	p.o.	0,025 g	0,075 g	0,050 g	0,150 g	
<i>Chloroquinii dihydrogenophosphas</i>	p.o.	0,100—0,500 g	0,200—1,200 g	0,600 g	1,500 g	
<i>Chlorphenoxamini hydrochloridum</i>	p.o.	0,020 g	0,040—0,080 g	0,040 g	0,120 g	
<i>Chlorquinidolum</i>	p.o. i.	0,100—0,200 g 0,100—0,200 g	0,300—0,600 g 0,400—0,800 g			
<i>Chlorzoxazolum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	0,750—1,500 g	0,750 g	2,250 g	
<i>Chymotrypsinum</i>	i.m. local infiltr. aerosoli	0,100—0,200 U _{TEE}	0,100—0,200 U _{TEE}			
<i>Clomipramini hydrochloridum</i>	p.o. i.m. perf.	0,010—0,025 g	0,050—0,150 g 0,050—0,075 g	0,050 g	0,300 g 0,150 g	
<i>Clonidinum</i>	p.o.	0,050—0,300 mg	0,200—0,900 mg	0,500 mg	2,000 mg	
<i>Cloxacillinum natricum</i>	p.o. i.m. i.v.	0,500—1,000 g 0,500—1,500 g	2,000—4,000 g 2,000—6,000 g	2,000 g 2,000 g	6,000 g 6,000 g	
<i>Cocaini hydrochloridum</i>	local (mucosae)	0,010—0,020 g		0,030 g		
<i>Codeini hydrochloridum</i>	p.o.	0,010—0,020 g	0,060 g	0,100 g	0,300 g	
<i>Codeini phosphas</i>	p.o.	0,010—0,020 g	0,060 g	0,100 g	0,300 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Codeinum</i>	p.o.	0,010—0,020 g	0,050 g	0,060 g	0,200 g	
<i>Coffeinum</i>	p.o.	0,100—0,250 g	0,200—0,500 g	0,500 g	1,500 g	
<i>Coffeinum et acidum citricum</i>	p.o.	0,200—0,500 g	0,400—1,000 g	1,000 g	3,000 g	
<i>Coffeinum et natrii benzoas</i>	p.o. s.c.	0,200—0,500 g 0,100—0,250 g	0,400—1,000 g 0,200—1,000 g	1,000 g 0,500 g	3,000 g 2,000 g	
<i>Colchicinum</i>	p.o.	0,0005—0,001 g	0,002—0,003 g	0,002 g	0,004 g	
<i>Colecalciferolum</i>	p.o. i.m.	0,00002—0,005 g (800—200 000 U.I.)	0,00002—0,005 g (800—200 000 U.I.)	0,015 g (600 000 U.I.)	0,015 g (600 000 U.I.)	Doza maximă se administrează cel mult o dată la 3 luni
<i>Colistimetilatum natrium</i>	i.m. perf.	1 000 000— 2 000 000 U.I.	3 500 000— 7 000 000 U.I.	3 500 000 U.I.	10 000 000 U.I.	
<i>Colistini sulfas</i>	p.o.	2 000 000— 3 000 000 U.I.	7 000 000— 10 000 000 U.I.	6 000 000 U.I.	18 000 000 U.I.	
<i>Compressi glyceryli trinitratis</i>	p.o.	0,0005 g	0,0005—0,002 g	0,001 g	0,004 g	
<i>Cortisoni actas</i>	p.o. i.m.	0,005—0,025 g 0,050—0,100 g	0,025—0,075 g 0,050—0,400 g	0,150 g 0,200 g	0,300 g 0,600 g	
<i>Cyanocobalaminum</i>	i.m. s.c.	0,005—1,000 mg	0,005—1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg	Doza maximă se administrează cel mult o dată la 2—3 zile
<i>Cyclobarbitalum</i>	p.o.	0,100—0,200 g	0,100—0,200 g	0,300 g	0,600 g	
<i>Cyclobarbitalum calcicum</i>	p.o.	0,100—0,200 g	0,100—0,400 g	0,400 g	0,800 g	
<i>Cyclophosphamidum</i>	p.o. i.m. i.v.	0,050—0,100 g	0,100—0,200 g		4,000 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Cyproheptadini hydrochloridum</i>	p.o.	0,004—0,008 g	0,012—0,020 g	0,012 g	0,032 g	
<i>Deslanosidum</i>	i.v.	0,200—0,400 mg	1,600 mg	2,400 mg	2,400 mg	
<i>Desoxycortoni acetat</i>	i.m.	0,005 g	0,005 g	0,010 g	0,020 g	
<i>Dezametazonum</i>	p.o.	0,0005—0,0015 g	0,0005—0,009 g	0,010 g	0,030 g	
<i>Diazepamum</i>	p.o. i.m. i.v.	0,002—0,010 g 0,010—0,020 g 0,010 g	0,002—0,030 g 0,010—0,040 g 0,020 g	0,020 g 0,020 g 0,020 g	0,080 g 0,080 g 0,080 g	
<i>Diclofenacum natricum</i>	p.o.	0,025—0,050 g	0,075—0,100 g	0,100 g	0,150 g	
<i>Digitalis purpureae pulvis tinctus</i>	p.o.	0,100 g	0,100—0,200 g	0,300 g	1,000 g	
<i>Digitoxinum</i>	p.o.	0,100—0,200 mg	0,100—0,200 mg	0,500 mg	1,000 mg	
<i>Digoxinum</i>	p.o. i.v.	0,00025—0,0005 g 0,0005—0,001 g	0,0005—0,001 g 0,0005—0,001 g	0,001 g 0,001 g	0,002 g 0,0015 g	
<i>Dihydroalazini sulfas</i>	p.o.	0,0125—0,050 g	0,025—0,150 g	0,100 g	0,200 g	
<i>Dihydroergotamini mesylat</i>	p.o. s.c. i.m. i.v.	0,001—0,0025 g 0,0005—0,001 g	0,0025—0,0075 g 0,001—0,002 g	0,005 g 0,001 g	0,010 g 0,003 g	
<i>Dipyridamolum</i>	p.o. i.m.	0,025—0,075 g 0,010 g	0,075—0,300 g 0,020—0,030 g	0,100 g 0,020 g	0,450 g 0,060 g	
<i>Distiluramum</i>	p.o.	0,100—0,400 g	0,100—0,800 g	1,000 g	2,000 g	
<i>Dopamini hydrochloridum</i>	perf.		0,002—0,020 mg/ /kg/min		0,050 mg/ /Kg/min	
<i>Doxepini hydrochloridum</i>	p.o.	0,025—0,050 g	0,075—0,150 g	0,100 g	0,300 g	
<i>Doxycyclini hydrochloridum</i>	p.o. i.v.	0,050—0,100 g	0,100—0,200 g	0,600 g	0,600 g	i.v. lent sau in perfuzie

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Ephedrini hydrochloridum</i>	p.o. s.c.	0,010—0,030 g 0,010—0,030 g	0,030—0,075 g 0,030—0,075 g	0,060 g 0,050 g	0,150 g 0,120 g	
<i>4-Epidoxorubicini hydrochloridum</i>	i.v. perf.	0,060—0,090 g/ /m ²	0,060—0,090 g/ /m ²	0,090 g/m ²	0,090 g/m ²	Doza se poate repeta după 21 de zile i.v. lent, in diluție
<i>Epinefrinum</i>	s.c. i.v.	0,100—0,250 mg 0,050—0,100 mg	0,200—1,000 mg 0,100—0,250 mg	1,000 mg 0,500 mg	2,000 mg 2,500 mg	
<i>Ergocalciferolum</i>	p.o. i.m.	0,00025—0,0075 g 0,0075—0,015 g	0,00025—0,0075 g 0,0075—0,015 g	0,015 g 0,015 g	0,015 g 0,015 g	
<i>Ergometrini hydrogenomaleat</i>	p.o. i.m. i.v.	0,200—0,400 mg 0,200 mg 0,100 mg	0,500—1,000 mg 0,200—1,000 mg 0,100—0,500 mg	1,000 mg 0,500 mg 0,200 mg	2,000 mg 1,000 mg 0,500 mg	
<i>Ergotamini tartras</i>	p.o. s.c. i.m.	0,0005—0,001 g 0,000125—0,0005 g	0,001—0,002 g 0,0005—0,001 g	0,004 g 0,0005 g	0,006 g 0,002 g	Cel mult 0,012 g/săptămână
<i>Erythromycini lactobionas</i>	i.v.	250 000 U.I.	1 000 000— 2 000 000 U.I.	500 000 U.I.	4 000 000 U.I.	
<i>Erythromycini propionas</i>	p.o.	0,200—0,400 g	1,000—4,000 g	0,500 g	4,000 g	
<i>Etamsylatum</i>	p.o. i.m. i.v.	0,500 g 0,250—0,500 g	2,000—3,000 g 0,500—1,000 g	0,750 g 0,500 g	3,000 g 1,500 g	
<i>Ethambutoli dihydrochloridum</i>	p.o.	0,015—0,025 g/ /kg	0,015—0,025 g/ /kg	0,040 g/kg	0,040 g/kg	
<i>Ethinylestradiolum</i>	p.o.	0,010—0,025 mg	0,020—0,100 mg	1,000 mg	1,000 mg	
<i>Ethionamidum</i>	p.o.	0,250 g	0,500—1,000 g	0,500 g	1,000 g	
<i>Ethylochlorphenit hydrochloridum</i>	p.o.	0,015—0,030 g	0,030—0,090 g	0,100 g	0,300 g	
<i>Extractum Belladonnae siccum</i>	p.o.	0,015 g	0,030 g	0,075 g	0,200 g	
<i>Farazolidorum</i>	p.o.	0,100 g	0,400 g	0,200 g	0,800 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Furosemidum</i>	p.o. i.m. i.v. }	0,040 g 0,020—0,040 g	0,040—0,120 g 0,020—0,040 g	0,120 g 0,100 g	0,600 g 0,600 g	În insuficiența renală cronică, doza maximă pentru 24 h poate ajunge la 1,000 g
<i>Gentamicini sulfas</i>	i.m. i.v. }	0,040—0,060 g	0,080—0,240 g	0,160 g	0,420 g	Nu se folosește în tratamentele prelungite peste 10 zile sau în tratamente repetate
<i>Glibenclamidum</i>	p.o.	0,0025—0,005 g	0,0025—0,010 g	0,010 g	0,015 g	Dozaj progresiv
<i>Glutethimidum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	0,250—0,500 g	0,500 g	1,000 g	
<i>Griseofulvinum</i>	p.o.	0,125—0,250 g	0,500—1,000 g	0,500 g	2,000 g	
<i>Guaiacolum</i>	p.o.	0,250 g	0,750 g	0,500 g	1,500 g	
<i>Guajafenesinum</i>	p.o.	0,200—0,300 g	0,600—0,900 g	0,400 g	1,200 g	
<i>Guanethidini sulfas</i>	p.o.	0,010—0,025 g	0,025—0,050 g	0,100 g	0,300 g	Dozaj progresiv
<i>Heparinum natricum</i>	s.c. i.v.	5 000— 20 000 U.I. 5 000— 20 000 U.I.	10 000— 20 000 U.I. 20 000— 60 000 U.I.			Dozele maxime se stabilesc sub controlul timpului de coagulare
<i>Hexestrol diacetat</i>	p.o. i.m.	0,0005—0,001 g 0,0005—0,001 g	0,001—0,003 g 0,001—0,005 g	0,002 g 0,002 g	0,004 g (0,020 g)* 0,003 g (0,100 g)*	* în neoplazii de prostată
<i>Histamină dihidrochloridum</i>	s.c.	0,010 mg/kg	0,010 mg/kg	1,000 mg	2,000 mg	
<i>Hydrochlorothiazidum</i>	p.o.	0,025—0,050 g	0,025—0,100 g	0,100 g	0,200 g	
<i>Hydrocortisoni acetas</i>	peri- și in- traarticular	0,005—0,050 g	0,005—0,050 g	0,125 g	0,125 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Hydrocortisoni hemisuccinas</i>	i.v.	0,050—0,100 g	0,100—1,000 g	0,500 g	2,000 g	
<i>Hydrocortisonum</i>	p.o.	0,010—0,020 g	0,020—0,060 g	0,080 g	0,100 g	
<i>Hydroxofoni hydrochloridum</i>	s.c. i.m. }	0,001—0,002 g	0,002—0,004 g	0,004 g	0,008 g	
<i>Hydroxyprogesteroni caproas</i>	i.m.	0,125—0,250 g	0,125—0,250 g	0,500 g	0,500 g	Dozele se pot repeta la intervale de cel puțin 3 zile
<i>Ibuprofenum</i>	p.o. i.	0,200—0,600 g 0,200—0,500 g	1,200—1,600 g 0,500—1,000 g	0,800 g 0,800 g	2,400 g 2,400 g	
<i>Imipramini hydrochloridum</i>	p.o. i.m.	0,010—0,025 g 0,025 g	0,050—0,150 g 0,025—0,100 g	0,100 g 0,050 g	0,300 g 0,200 g	
<i>Indometacinum</i>	p.o. i.	0,025 g	0,050—0,150 g	0,075 g	0,200 g	
<i>Iniectabile oxytocini</i>	perf. i.m. }	0,5—3,0 U.I.	1,0—5,0 U.I.	5,0 U.I.	10,0 U.I.	
<i>Ipecacuanhae radix</i>	p.o.	0,025 g* 1,000 g**	0,025—0,100 g* 1,000 g**	0,100 g* 2,000 g**	0,400 g* 2,000 g**	* = expectorant ** = emetic
<i>Isoniazidum</i>	p.o.	0,100—0,200 g	0,300—0,600 g	0,500 g	1,000 g	
<i>Isoprenalini hydrochloridum</i>	s.l. i.m. i.v.	0,010 g 0,0002 g 0,00002—0,00006 g	0,050 g 0,0004 g 0,0002 g	0,050 g 0,0002 g 0,0002 g	0,120 g 0,001 g 0,001 g	i. v. diluat sau în perfuzie
<i>Isosorbidi dinitras diluatum</i>	s.l. p.o.	0,0025—0,010 g 0,005—0,030 g	0,015—0,060 g 0,020—0,060 g	0,040 g 0,040 g	0,120 g 0,120 g	
<i>Kalii bromidum</i>	p.o.	1,000—2,000 g	3,000—4,000 g	3,000 g	9,000 g	Dozele se adaptează la nivelului pota- semiei
<i>Kalii chloridum</i>	p.o.	1,000 g	1,000—3,000 g	2,000 g	7,000 g	
<i>Kalii et natri tartras</i>	p.o.	2,000—30,00 g	2,000—30,00 g	30,000 g	30,000 g	
<i>Kalii guaiacolsulfonas</i>	p.o.	0,500 g	2,000 g	2,000 g	6,000 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Kalii hydrogentartras</i>	p.o.	2,000—6,000 g	2,000—6,000 g			
<i>Kalii iodidum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	1,000—2,000 g	2,000 g	6,000 g	
<i>Kanamycinii sulfas</i>	i.m.	0,0075 g/kg	0,015 g/kg	0,010 g/kg	0,020 g/kg	Durata maximă a tratamentului este de 10 zile
<i>Lanatosidum C</i>	p.o.	0,00025—0,001 g	0,001—0,0015 g	0,001 g	0,002 g	
<i>Levomepromazini hydrogenomaleas</i>	p.o. i.m.	0,002—0,025 g 0,025 g	0,010—0,100 g 0,075 g	0,100 g 0,050 g	0,500 g 0,250 g	
<i>Lidocaini hydrochloridum</i>	s.c. i.m. i.v. }	0,050—0,100 g 0,050—0,100 g	0,700—0,800 g 0,100—0,200 g	0,200 g 0,200 g	2,000 g 0,300 g	
<i>Lithii carbonas</i>	p.o.	0,300—0,600 g	0,600—1,500 g	0,900 g	2,400 g	Dozaj individualizat în funcție de nivelul sanguin
<i>Lynestrenobum</i>	p.o.	0,0025—0,005 g	0,0025—0,010 g	0,005 g	0,015 g	
<i>Magnesi glutamolactas</i>	p.o.	0,300 g	1,200—2,400 g			
<i>Magnesi oxydum</i>	p.o.	0,250—1,000 g* 2,000—5,000 g**	1,000—3,000 g* 2,000—5,000 g**			* Antiacid ** Laxativ
<i>Magnesi peroxydum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	1,000—3,000 g			
<i>Magnesi subcarbonas</i>	p.o.	0,250—1,000 g* 2,000—5,000 g**	1,000—3,000 g* 2,000—5,000 g**			* Antiacid ** Laxativ
<i>Magnesi sulfas</i>	p.o. i.m. i.v.	5,000—15,000 g 1,000 g 1,000—2,000 g	5,000—15,000 g † 4,000—6,000 g ‡ 6,000—10,00 g †	30,00 g 2,000 g 6,000 g	30,00 g 12,000 g 12,000 g	i.v. lent sau în perfuzie
<i>Manitolum</i>	perf.		50,00—100,0 g		150,000 g	
<i>Maprotilini hydrochloridum</i>	p.o. i.v. perf. }	0,010—0,050 g 0,025—0,050 g	0,030—0,150 g 0,025—0,150 g	0,150 g 0,075 g	0,300 g 0,150 g	Dozaj progresiv, i.v. lent

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Meclofenoxati hydrochloridum</i>	p.o. i.v. perf. }	0,300—0,600 g 0,250—0,500 g	0,600—1,200 g 1,000—3,000 g	2,000 g 1,000 g	4,000 g 3,000 g	i.v. lent
<i>Medoxyprogesteroni acetas</i>	p.o. i.m.	{ 0,010—0,040 g 0,200—0,500 g* 0,100—0,400 g*	{ 0,010—0,040 g 0,200—0,500 g* 0,100—0,400 g*	{ 0,600 g 0,600 g* 0,600 g*	0,600 g 0,600 g* 0,600 g*	* În tratamentul cancerului endometrial
<i>Mepacrinii hydrochloridum</i>	p.o.	0,100—0,200 g	0,100—0,800 g	0,300 g	1,000 g	
<i>Meprobamatum</i>	p.o.	0,200—0,400 g	0,400—1,200 g	0,800 g	2,400 g	
<i>Metamizolum natriicum</i>	p.o. i.m. i.v. r.	0,500—1,000 g 1,000—2,000 g 1,000 g	0,500—3,000 g 2,000 g 1,000—3,000 g	5,000 g 5,000 g 5,000 g	7,500 g 7,500 g 7,500 g	
<i>Metforminii hydrochloridum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	1,000—3,000 g	1,000 g	3,000 g	
<i>Methadoni hydrochloridum</i>	p.o. s.c. i.m. }	0,0025—0,005 g 0,005 g	0,005—0,010 g 0,005—0,010 g	0,015 g 0,010 g	0,040 g 0,020 g	Nu se administrează copiilor sub 4 ani
<i>Methenaminum</i>	p.o. i.v.	0,500—1,000 g	2,000—3,000 g	2,000 g	4,000 g	
<i>Methotrexatum</i>	p.o. i.m. i.v. i.r. }		0,005—0,010 g 0,005—0,060 g 0,005—0,010 g		0,100 g 0,100 g 0,015 g	— Asocierea cu folinatul de calciu permite creșterea dozei zelor. — Formele injectabile se administrează intermitent
<i>Methylergometrini hydrogenomaleas</i>	p.o. i.m. i.v.	0,125—0,250 mg 0,200 mg 0,100—0,200 mg,	0,375—0,750 mg 0,200—0,400 mg 0,100—0,200 mg	0,500 mg 0,300 mg 0,300 mg	1,500 mg 0,600 mg 0,600 mg	i.v. lent

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Methyltestosteronum</i>	p.o.	0,005—0,010 g	0,050—0,100 g*	0,050 g	0,100 g	* Tratamentul cancerului mamar
<i>Methylthionini chloridum</i>	p.o.	0,050—0,150 g	0,150—0,450 g	0,200 g	0,600 g	
<i>Metoclopramidă hydrochloridum</i>	p.o.	0,005—0,010 g	0,010—0,030 g	0,030 g	0,060 g	
	i.m. i.v. i.	0,010 g 0,020 g	0,020 g 0,020—0,040 g	0,020 g	0,040 g	
<i>Metronidazolium</i>	p.o. perf.	0,250—1,000 g	0,500—2,250 g 1,500 g	2,000 g	3,000 g 1,500 g	Nu se administrează copiilor sub 3 ani
<i>Morphini hydrochloridum</i>	p.o.	0,010 g	0,010—0,040 g	0,020 g	0,060 g	
	i.m. s.c.	0,010—0,020 g	0,010—0,040 g	0,020 g	0,060 g	
<i>Natrii aminosalicylas</i>	p.o. perf.	2,000—3,000 g	10,00—12,00 g 10,00—15,00 g	15,00 g 15,00 g	15,00 g 15,00 g	
<i>Natrii benzoas</i>	p.o.	0,250—0,500 g	1,000—2,000 g	1,000 g	4,000 g	
<i>Natrii bromidum</i>	p.o.	1,000 g	3,000 g	3,000 g	9,000 g	
<i>Natrii citras</i>	p.o.	0,500—1,500 g	3,000—5,000 g	2,000 g	10,000 g	
<i>Natrii cyclamas</i>	i.v.	0,020 g/kg	0,020 g/kg	0,080 g/kg	0,080 g/kg	
	p.o.	0,100—0,200 g	0,200—1,000 g	1,000 g	4,000 g	
<i>Natrii fluoridum</i>	p.o.	0,0022 g	0,0022 g	0,010 g	0,010 g	
<i>Natrii hydrogencarbonas</i>	p.o. perf.	0,500—2,000 g	1,000—5,000 g 5,000 g			Dozele mari se asociază cu hidrogenocarbonat de sodiu
<i>Natrii iodidum</i>	p.o.	0,300—0,500 g	1,000—2,000 g	2,000 g	6,000 g	
<i>Natrii nitras</i>	p.o.	0,050—0,100 g	0,150—0,300 g	0,300 g	1,000 g	
	i.v.	0,020—0,100 g	0,050—0,200 g	0,100 g	0,300 g	
<i>Natrii salicylas</i>	p.o.	0,500—1,000 g	3,000—6,000 g	2,000 g	10,000 g	
<i>Natrii sulfas</i>	p.o.	5,000—20,0 g	5,000—20,00 g	30,00 g	30,00 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Natrii thiosulfas</i>	p.o.	1,000 g	1,000—6,000 g	2,000 g	8,000 g	
	i.v.	1,000 g	1,000—4,000 g	4,000 g	8,000 g	
<i>Neomycini sulfas</i>	p.o.	0,500—1,000 g	2,000—4,000 g	1,000 g	6,000 g	
<i>Neostigmini bromidum</i>	p.o.	0,015 g	0,030—0,090 g	0,030 g	0,150 g	* Ca decurtarizant
	s.c. i.m. i.v.	0,00025—0,0005 g	0,00025—0,001 g	0,0025 g*	0,005 g*	
<i>Nicotinamidum</i>	p.o.	0,015—0,250 g	0,600 g	0,500 g	1,000 g	i.v. lent
<i>Nifedipinum</i>	i.m. i.v.	0,006—0,100 g	0,500 g	0,500 g	1,000 g	
	p.o. s.l.	0,010 g	0,030—0,060 g	0,030 g	0,120 g	
<i>Nitrazepamum</i>	p.o.	0,005—0,010 g	0,005—0,015 g	0,010 g	0,030 g	
<i>Nitrofurantoinium</i>	p.o.	0,100 g	0,400 g	0,300 g	0,600 g	
<i>Norepinephrini hydrogencarbonas</i>	i.m.	1,000—2,000 mg	2,000—4,000 mg	2,000 mg	4,000 mg	Durata perfuziei este în funcție de redresarea tensiunii arteriale
	perf.	0,002—0,004 mg/min		0,020 mg/min		
<i>Nontripylini hydrochloridum</i>	p.o.	0,025—0,050 g	0,050—0,100 g	0,100 g	0,300 g	
<i>Noscipini hydrochloridum</i>	p.o.	0,015—0,030 g	0,030—0,090 g	0,060 g	0,200 g	
<i>Nystatinum</i>	p.o.	1 000 000 U.I.	3 000 000—4 000 000 U.I.	2 000 000 U.I.	10 000 000 U.I.	
<i>Opium pulveratum</i>	p.o.	0,010—0,050 g	0,200 g	0,150 g	0,500 g	
<i>Oxacillinum natricum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	2,000—4,000 g	2,000 g	8,000 g	
	i.m. i.v.	0,500—1,000 g	3,000—6,000 g	2,000 g	12,000 g	i.v. lent
<i>Pancreatinum</i>	p.o.	0,250—1,000 g	1,000—3,000 g	2,000 g	2,000—8,000 g	
<i>Papaverini hydrochloridum</i>	p.o.	0,050—0,100 g	0,100—0,400 g	0,200 g	0,600 g	
	s.c.					

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Paracetamolum</i>	p.o. i.	0,500 g 1,000 g	0,500—1,500 g 1,000—2,000 g	1,000 g 1,000 g	3,000 g 3,000 g	Durata tratamen- tului: cel mult 10 zile
<i>Paraffinum liquidum</i>	p.o.	10,00—30,00 g	10,00—30,00 g		0,240 g	
<i>Pentacetriliclyli tetra- nitrus atitatum</i>	p.o.	0,010—0,040 g	0,040—0,120 g	0,050 g		
<i>Pentifylinum</i>	p.o.	0,200—0,400 g	0,400—0,800 g	0,400 g	1,200 g	
<i>Pentoxifylinum</i>	p.o. i.v. perf. }	0,100—0,200 g 0,100 g	0,300—0,600 g 0,300 g	0,400 g 0,300 g	1,200 g 0,600 g	
<i>Pepsinum</i>	p.o.	0,100—0,500 g	0,200—1,000 g			
<i>Pethidini hydrochloridum</i>	p.o. i.m. s.c. i.v. }	0,050—0,100 g 0,050—0,100 g 0,050 g	0,050—0,200 g 0,050—0,200 g 0,050—0,150 g	0,150 g 0,150 g 0,100 g	0,500 g 0,400 g 0,300 g	
<i>Phenacetinum</i>	p.o.	0,200—0,400 g	0,500—1,000 g	0,500 g	1,500 g	
<i>Phenazonum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	0,500—1,000 g	1,000 g	3,000 g	
<i>Phenitramini aminosa- licylas</i>	p.o. i.m. i.v. }	0,025—0,050 g 0,025 g	0,075—0,150 g 0,025—0,050 g	0,075 g 0,050 g	0,200 g 0,100 g	
<i>Phenobarbitatum</i>	p.o.	0,015—0,100 g	0,030—0,200 g	0,300 g	0,600 g	
<i>Phenobarbitatum natrium</i>	p.o. i.m.	0,015—0,100 g 0,100—0,200 g	0,030—0,200 g 0,200—0,400 g	0,300 g 0,300 g	0,600 g 0,600 g	
<i>Phenoxymethylpeni- cillinum</i>	p.o.	600 000 U.I.	3 600 000 U.I.	2 000 000 U.I.	10 000 000 U.I.	
<i>Phenylbutazonum</i>	p.o. i.	0,200 g 0,250 g	0,200—0,400 g 0,250—0,500 g	0,400 g 0,500 g	0,800 g 1,000 g	
<i>Phenytolum</i>	p.o.	0,050—0,150 g	0,150—0,300 g	0,300 g	0,600 g	
<i>Physostigmini salicylas</i>	p.o. s.c. }	0,250—0,500 mg	0,250—2,000 mg	1,000 mg	3,000 mg	
<i>Phytomenadionum</i>	p.o. i.m. i.v. }	0,005—0,015 g 0,002—0,010 g	0,005—0,030 g 0,010—0,040 g	0,020 g 0,020 g	0,050 g 0,050 g	i.v. lent

19-63

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Pilocarpini hydro- chloridum</i>	p.o. s.c.	0,005 g 0,005 g	0,005—0,010 g 0,005—0,010 g	0,020 g 0,010 g	0,040 g 0,030 g	
<i>Pilocarpini nitras</i>	p.o. s.c.	0,005 g 0,005 g	0,005 g 0,010 g	0,020 g 0,010 g	0,040 g 0,030 g	
<i>Piperazini adipos</i>	p.o.	1,000—3,000 g	1,000—3,000 g	3,500 g*	3,500 g*	* Cel mult 2 zile consecutiv
<i>Piperazinum hexahy- dricum</i>	p.o.	1,000—3,000 g	1,000—3,000 g	3,500 g*	3,500 g*	* Cel mult 2 zile consecutiv
<i>Piracetamum</i>	p.o. i.m. i.v. }	0,400—0,800 g 1,000—3,000 g	1,200—2,400 g 3,000 g	1,600 g 3,000 g	5,000 g 12,000 g	
<i>Piroxicamum</i>	p.o.	0,010—0,020 g	0,010—0,020 g	0,040 g	0,040 g	
<i>Podophylli resina</i>	p.o.	0,010—0,020 g	0,010—0,050 g	0,100 g	0,200 g	Nu se folosește pentru adminis- trare internă
<i>Polymyxini B sulfas</i>	p.o.	0,100 g	0,400 g	0,150 g	0,600 g	
<i>Prednisoloni acetat</i>	i.m.	0,025 g	0,025 g	0,100 g	0,100 g	
<i>Prednisolonum</i>	p.o.	0,005—0,030 g	0,005—0,100 g	0,050 g	0,150 g	
<i>Prednisoni acetat</i>	p.o.	0,005—0,030 g	0,005—0,100 g	0,050 g	0,150 g	
<i>Prednisolum</i>	p.o.	0,005—0,030 g	0,005—0,100 g	0,050 g	0,150 g	
<i>Prenylamini lactas</i>	p.o.	0,060 g	0,060—0,180 g	0,120 g	0,240 g	
<i>Primidonum</i>	p.o.	0,250 g	0,250—1,000 g	0,500 g	2,000 g	
<i>Procaini hydrochloridum</i>	p.o. i.v. anestezie de infiltratie și trunculară	0,050—0,100 g 0,050—0,100 g	0,050—0,100 g 150 ml 100 ml 20 ml 10 ml 1—2 ml	0,500 g 0,100 g	1,000—2,000 g 0,300 g 750 ml 250 ml 100 ml 30 ml	
<i>Prochlorperazini hydro- genomaleas</i>	p.o. i.	0,010—0,030 g 0,025 g	0,030—0,060 g 0,025—0,050 g	0,100 g 0,100 g	0,250 g 0,250 g	Ca antipsihotic; doză progresiv
<i>Progesterinum</i>	i.m.	0,005—0,025 g	0,010—0,025 g	0,100 g	0,200 g	
<i>Promethazini hydrogenomaleas</i>	p.o. i.m. i.v. }	0,025—0,050 g 0,025—0,050 g	0,025—0,100 g 0,025—0,100 g	0,100 g 0,050 g	0,200 g 0,150 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Propanthenini bromidum</i>	p.o.	0,015 g	0,030—0,060 g	0,030 g	0,120 g	
<i>Propivaloli hidrochloridum</i>	p.o. i.v.	0,010—0,080 g 0,001—0,003 g	0,040—0,160 g 0,001—0,003 g	0,160 g 0,010 g	0,400 g 0,010 g	
<i>Pulsis Opii et Ipecacuanhae</i>	p.o.	0,300—0,500 g	1,000—1,500 g	1,000 g	4,000 g	
<i>Pyrazinamidum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	1,500—2,500 g	1,000 g	3,000 g; 4,000 g*	* Trattamento intermittente, bisettimanale
<i>Pyridoxini hidrochloridum</i>	p.o. i.m.	0,050—0,250 g 0,050—0,250 g	0,250—0,500 g 0,150—0,250 g	0,500 g 0,500 g	1,000 g 0,500 g	
<i>Pyritinoli dihidrochloridum</i>	p.o. perf.	0,150—0,300 g	0,300—0,600 g	0,500 g	1,000 g	
<i>Reserpinum</i>	p.o. i.m. i.v.	0,0001—0,001 g 0,001—0,0025 g	0,0001—0,003 g 0,002—0,005 g	0,003 g 0,003 g	0,010 g 0,010 g	
<i>Retinoli acetatis solutio oleosa</i>	p.o.	5 000—30 000 U.I.	10 000—100 000 U.I.	300 000 U.I.*	300 000 U.I.*	* o dată pe săptămână
<i>Riboflavinum</i>	i.m. p.o. i.m.	50 000 U.I.	50 000 U.I.	300 000 U.I.*	300 000 U.I.*	
<i>Ricitini oleum</i>	p.o.	5,000—30,00 g	5,000—30,00 g	0,900 g	0,900 g	
<i>Rifampicinum</i>	p.o.	0,600—0,900 g	0,600—0,900 g	0,200 g	0,400 g	
<i>Rutosidum</i>	p.o. s.c. i.m. i.v.	0,050 g 0,080 g	0,150 g 0,080 g	0,200 g 0,160 g	0,400 g 0,160 g	
<i>Salicylamidum</i>	p.o.	1,000 g	3,000 g	2,000 g	6,000 g	
<i>Scopolamini hidrochloridum</i>	p.o. s.c.	0,100—0,250 mg 0,100—0,250 mg	0,300—0,600 mg 0,250—0,500 mg	1,000 mg 0,500 mg	3,000 mg 2,000 mg	
<i>Solutio glycerioli trinitratu spiruosa 1%</i>	s.l.	2—3 gtt. (0,300—0,500 mg)	3—12 gtt. (0,500—2,000 mg)	6 gtt. (1,000 mg)	25 gtt. (4,000 mg)	
<i>Spariteini sulfas</i>	p.o. i.m.	0,020—0,050 g 0,020—0,100 g	0,040—0,250 g 0,040—0,300 g	0,150 g 0,150 g	0,600 g 0,600 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Streptomycini sulfas</i>	i.m.	1,000 g	1,000—2,000 g	1,000 g	2,000 g	Nu se folosește în tratamentele prelungite (doza totală administrată este de cel mult 80 g)
<i>Strontii bromidum</i>	p.o. i.v.	1,000—2,000 g 1,000—2,000 g	3,000—6,000 g 2,000 g			
<i>Sulfanchoazolium</i>	p.o.	1,000 g	2,000 g	2,000 g	4,000 g	Doza de atac este 2,000 g
<i>Sulfamidoxidazinum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	0,500—1,500 g	1,500 g	2,000 g	
<i>Tamoxifeni citras</i>	p.o.	0,010—0,020 g	0,020—0,040 g	0,040 g	0,080 g	
<i>Terpini hydras propionas</i>	p.o. i.m.	0,200—0,500 g 0,050—0,100 g	0,600—1,500 g 0,050—0,100 g	0,200 g	0,200 g	Doza se repetă la interval de 1—3 săptămâni
<i>Testosteroni propionas</i>	i.m.	0,010—0,025 g	0,010—0,025 g	0,100 g	0,100 g	Se administrează la intervale de 2 zile
<i>Tetracyclini hidrochloridum</i>	p.o.	0,250—0,500 g	1,000—2,000 g	1,000 g	4,000 g	
<i>Tetracyclinon</i>	p.o.	0,250—0,500 g	1,000—2,000 g	1,000 g	4,000 g	
<i>Theobrominum</i>	p.o.	0,150—0,500 g	1,500 g	1,000 g	3,000 g	
<i>Theobrominum natrium et natrii salicylas</i>	p.o.	1,000 g	3,000 g	1,500 g	5,000 g	
<i>Theophyllinum</i>	p.o. i.v. i.	0,150—0,500 g 0,200—0,400 g 0,250—0,600 g	0,500—1,000 g 0,200—0,400 g 0,250—0,600 g	0,500 g 0,500 g 0,600 g	1,500 g 1,500 g 1,200 g	Doza terapeutică se stabilește individual prin tonicitate sau prin determinarea nivelului sanguin
<i>Thiamini hidrochloridum</i>	p.o. s.c. i.m. i.v.	0,030—0,100 g 0,030—0,100 g	0,030—0,100 g 0,030—0,100 g	0,250 g 0,200 g	0,500 g 0,200 g	

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
<i>Tinctura Aconiti</i>	p.o.	0,160 g	0,480 g	0,300 g	0,600 g	
<i>Tinctura anticholericina</i>	p.o.	0,100—0,200 g	0,300 g	0,300 g	0,600 g	
<i>Tinctura Belladonnae</i>	p.o.	0,500 g	1,500 g	2,000 g	5,000 g	
<i>Tinctura Opii</i>	p.o.	0,500—1,000 g	1,000—2,000 g	2,000 g	5,000 g	
<i>Tinctura Valerianae</i>	p.o.	0,250—0,500 g	0,500—1,000 g	2,000 g	6,000 g	
<i>Tindazolium</i>	p.o. i.v.	1,000—2,000 g 0,800—1,600 g	2,000 g 0,800—1,600 g	2,000 g 1,600 g	2,000 g 1,600 g	
<i>α-Tocopheroli acetate</i>	p.o. i.m.	0,010—0,100 g	0,030—0,300 g	0,300 g	0,600 g	
<i>Tolazolini hydrochloridum</i>	p.o. i.m. i.v.	0,025—0,050 g 0,010—0,020 g	0,075—0,100 g 0,010—0,040 g	0,100 g 0,100 g	0,200 g 0,200 g	
<i>Tolbutamidum</i>	p.o.	0,500—1,000 g	0,500—2,000 g	1,500 g	4,000 g	
<i>Triancinoloni acetoniidum</i>	i.m. intraarti- cular	0,040—0,080 g 0,005—0,010 g	0,040—0,080 g 0,005—0,010 g	0,100 g 0,040 g	0,100 g 0,040 g	Intervalul între dozaj doze admī- nistrate i.m. este de cel puțin 4 săptămāni
<i>Trihydroperazini dihydrochloridum</i>	p.o. i.m.	0,002—0,010 g 0,001—0,002 g	0,010—0,020 g 0,005—0,020 g	0,075 g 0,015 g	0,150 g 0,030 g	Dozaj progresiv și individualizat
<i>Trihexyphenidylid hydrochloridum</i>	p.o.	0,002—0,005 g	0,004—0,010 g	0,010 g	0,020 g	Dozaj progresiv
<i>Trimethoprimum</i>	p.o.	0,100 g	0,100—0,400 g	0,300 g	0,600 g	
<i>Urethanum</i>	p.o.	0,300—0,500 g	1,200—3,000 g	3,000 g	6,000 g	
<i>Vincaminum</i>	p.o. i.m. perf.	0,010—0,020 g 0,010 g	0,040—0,080 g 0,010—0,020 g	0,060 g 0,015 g	0,120 g 0,030 g	
<i>Xanthinoli nicotinas</i>	p.o. i.m. i.v.	0,150—0,300 g 0,300—0,600 g	0,300—1,500 g 0,600—1,200 g	0,600 g 0,900 g	1,800 g 2,400 g	

SEPARANDA

Acetazolamidum
Acidum aceticum
Acidum hydrochloricum
Acidum iopanoicum
Acidum lacticum
Acidum nicotinicum
Acidum phosphoricum
Aconiti tuber
Aminogluthethimidum
Aminophyllinum
Amitriptylini hydrochloridum
Amobarbitalum natricum
Argenti nitras
Barbitalum
Barbitalum natricum
Belladonnae folium
Benzocainum
Bromisovalum
Butylscopolammonii bromidum
Chinidini sulfas
Chinini hydrochloridum
Chinini sulfas
Chloraminum B
Chlordiazepoxidum
Chloropyramini hydrochloridum
Clozapramini hydrochloridum
Coffeinum
Coffeinum et acidum citricum
Coffeinum et natrii benzoas
Colecalciferolum
Cortisoni acetate
Cyclobarbitalum
Cyclobarbitalum calcicum
Cyclophosphamidum
Dequalinii chloridum
Desoxycortoni acetate
Dexamethasonum
Diazepamum
Digitalis purpureae folium
Digitalis purpureae pulvis ttratus
Dihydrovalerini sulfas
Disulfiramum
Ephedrini hydrochloridum
4-Epidozorbicini hydrochloridum
Ergocalciferolum
Ethacridini lactas
Ethinylestradioium
Ethionamidum
Extractum Belladonnae siccum
Furosemidum
Glutethimidum
Glycerili trinitratis solutio concentrata
Guanethidini sulfas
Hydargyri oxydum flavum
Hydrochlorothiazidum
Hydrocortisoni
Hydrocortisoni acetate
Hydrocortisoni hemisuccinas
Hydrocortisonum
Hydroxyprogesteroni acetate
Hydroxyprogesteroni caproas
Imipramini hydrochloridum
Indometacinum
Iodum
Ipecacuanhae radix
Isoniazidum
Isoprenalini hydrochloridum
Levomopromazini hydrogenomaleas
Lidocaini hydrochloridum
Lithii carbonas
Maprotilini hydrochloridum
Mepacriini hydrochloridum
Meprobamatium
Metamizolum natricum
Methotrexatum
Methyltestosteronum
Naphazolini hydrochloridum
Natrii fluoridum
Natrii iodidum
Natrii nitris
Nifedipinum
Nitrazepamum
Nitrofurantoinum
Nortriptylini hydrochloridum
Noscapini hydrochloridum
Papaverini hydrochloridum
Paracetamolium
Penicillirivitiyli tstranitras dilutum
Phenacetinum
Phenobarbitalum
Phenobarbitalum natricum

Phenylhydrargyri boras
Phenytolium
Podophylli resina
Prednisoloni acetat
Prednisolonum
Prednisoni acetat
Prednisonum
Primidonum
Procaini hydrochloridum
Prochlorperazini hydrogenomaleas
Progesteronum
Promethazini hydrogenomaleas
Propranololi hydrochloridum
Pyrazinamidum
Resorcinolum
Retinoli acetatis solutio oleosa
Solutio hyarogenii peroxydi concentrata

Sparteini sulfas
Tamoxifeni citras
Testosteroni phenylpropionas
Testosteroni propionas
Theobrominum
Theophyllinum
Tinctura Aconiti
Tinctura Belladonnae
Tolbutamidum
Triamcinoloni acetonidum
Trifluoperazini dihydrochloridum
Trihexyphenidyli hydrochloridum
Trimethoprimum
Xantynoli nicotinas
Zinci chloridum
Zinci sulfas

— preparatele farmaceutice in compositia carora intră substantele farmaceutice și produsele inscrise in tabel.

VENENA

Acenocoumarolum
Amfetamini sulfas*
Atropini sulfas
Bromocriptini mesylas
Clonidinum
Cocaini hydrochloridum*
Codeini hydrochloridum*
Codeini phosphas*
Codeinum*
Colchicinum
Deslanostidum
Digiloxinum
Digoxinum
Dihydroergotamini mesylas
Epinephrinum
Ergometrini hydrogenomaleas
Ergotamini tartras
Ethyimorphini hydrochloridum*
Histamini dihydrochloridum

Hydromorphoni hydrochloridum*
Lanatosidum C
Methadoni hydrochloridum*
Methylergometrini hydrogenomaleas
Morphini hydrochloridum*
Neostigmini bromidum
Norepinephrini hydrogenotartras
Opium*
Opium pulveratum*
Pethidini hydrochloridum*
Physostigmini salicylas
Pilocarpini hydrochloridum
Pilocarpini nitras
Pulvis Opii et Ipecacuanhae*
Reserpinum
Scopolamini hydrobromidum
Tinctura anticholerina*
Tinctura Opii.*

— preparate farmaceutice in compositia carora intră substantele și produsele inscrise in tabel.

* Stupefiante

(continuare tabel)

MASE ATOMICE RELATIVE*

Denumire	Simbol	Număr atomic	Masă atomică relativă
1	2	3	4
Actiniu	Ac	89
Aluminiu	Al	13	26,981539
Americiu	Am	95
Argint	Ag	47	107,8682
Argon	Ar	18	39,948
Arsen	As	33	74,92159
Astafin	At	85
Aur	Au	79	196,96654
Bariu	Ba	56	137,327
Beriliu	Be	4	9,012182
Berkeliu	Bk	97
Bismut	Bi	83	208,98037
Bor	B	5	10,811
Brom	Br	35	79,904
Cadmium	Cd	48	112,411
Calciu	Ca	20	40,078
Californiu	Cf	98
Carbon	C	6	12,011
Ceriu	Ce	58	140,115
Cesiu	Cs	55	132,90543
Clor	Cl	17	35,4527
Cobalt	Co	27	58,93320
Crom	Cr	24	51,9961
Cupru	Cu	29	63,546
Curiu	Cm	96
Disprosiu	Dy	66	162,50
Einsteiniu	Es	99
Erbiu	Er	68	167,26
Europiu	Eu	63	151,965
Fer	Fe	26	55,847
Fermiu	Fm	100
Fluor	F	9	18,9984032
Fosfor	P	15	30,973762
Franciu	Fr	87
Gadolinu	Gd	64	157,25
Galiu	Ga	31	69,723
Germaniu	Ge	32	72,61
Hafniu	Hf	72	178,49
Heliu	He	2	4,002602
Hidrogen	H	1	1,00794
Holmiu	Ho	67	164,93032
Indiu	In	49	114,82
Iod	I	53	126,90447
Iridiu	Ir	77	192,22
Kripton	Kr	36	83,80
Lantan	La	57	138,9055
Lawrenciu	Lr	103
Litiu	Li	3	6,941

* Conform prevederilor IUPAC-1985; bazat pe masa atomică relativă a carbonului
 - 12 Ar(12C) = 12

1	2	3	4
Lutetiu	Lu	71	174,967
Magneziu	Mg	12	24,3050
Mangan	Mn	25	54,93805
Mendeleviu	Md	101
Mercur	Hg	80	200,59
Molibden	Mo	42	95,94
Neodim	Nd	60	144,24
Neon	Ne	10	20,1797
Neptuniu	Np	93
Nichel	Ni	28	58,69
Niobiu	Nb	41	92,90638
Nitrogen	N	7	14,00674
Nobeliu	No	102
Osmiu	Os	76	190,2
Oxigen	O	8	15,9994
Paladiu	Pd	46	106,42
Platină	Pt	78	195,08
Plumb	Pb	82	207,2
Plutoniu	Pu	94
Poloniu	Po	84
Potasiu	K	19	39,0983
Praseodim	Pr	59	140,90765
Prometiu	Pm	61
Protactiniu	Pa	91
Radiu	Ra	88
Radon	Rn	86
Reniu	Re	75	186,207
Rodiu	Rh	45	102,90550
Rubidiu	Rb	37	85,4678
Ruteniu	Ru	44	101,07
Samariu	Sm	62	150,36
Scandiu	Sc	21	44,955910
Seleniu	Se	34	78,96
Siliciu	Si	14	28,0855
Sodiu	Na	11	22,9897768
Staniu	Sn	50	118,710
Stibiu	Sb	51	121,75
Stronțiu	Sr	38	87,62
Sulf	S	16	32,066
Taliu	Tl	81	204,3833
Tantal	Ta	73	180,9479
Technețiu	Tc	43
Teiur	Te	52	127,60
Terbiu	Tb	65	158,92534
Titan	Ti	22	47,88
Toriu	Th	90	232,0381
Tuliu	Tm	69	168,93421
Uraniu	U	92	238,0289
Vanadiu	V	23	50,9415
Wolfram	W	74	183,85
Xenon	Xe	54	131,29
Yterbiu	Yb	70	173,04
Ytriu	Y	39	88,90585
Zinc	Zn	30	65,39
Zirconiu	Zr	40	91,224

MĂRIMI ȘI UNITĂȚI DE MĂSURĂ (SI)

Sistemul Internațional de Unități (SI) cuprinde trei categorii de unități SI: unități fundamentale, unități derivate și unități suplimentare.

Unități SI fundamentale. Sistemul Internațional de Unități are la bază șapte unități fundamentale, caracteristice mărimilor fundamentale respective și considerate independente din punct de vedere dimensional (tabelul I).

Unități SI derivate. Unitățile SI derivate pot fi formate prin asocierea unităților SI fundamentale (și suplimentare) pe baza unor relații algebrice alese, care leagă mărimile corespunzătoare; unele din aceste expresii algebrice, funcție de unitățile fundamentale, pot fi înlocuite prin denumiri și simboluri speciale (tabelul II).

Unitățile de măsură care nu fac parte din Sistemul Internațional de Unități (SI) sunt unități de măsură care aparțin altor sisteme de unități (unități care nu fac parte din nici un sistem coerent de unități sau unități rezultate prin combinarea unor astfel de unități — între ele sau cu unitățile SI).

Unitățile SI suplimentare și alte unități folosite împreună cu SI sunt prevăzute în tabelul III.

Multiplii și submultiplii zecimali ai unităților SI se formează cu ajutorul prefixelor SI (tabelul IV).

În farmacopee sunt prevăzute și unele mărimi derivate care nu depind dimensional de nici una din mărimile fundamentale ale unui sistem de mărimi (mărimi adimensionale) cum sînt: densitate relativă, indice de refracție, absorbanță, absorbanță specifică etc.

Tabelul I

Unități SI fundamentale

Mărimea		Unitatea	
Denumire	Simbol	Denumire	Simbol
Lungime	l	metru	m
Masă	m	kilogram	kg
Timp	t	secundă	s
Intensitatea curentului electric	I	amper	A
Temperatură termodinamică*	T	kelvin	K
Intensitate luminoasă	I _v	candelă	cd
Cantitate de substanță	n	mol	mol

* În farmacopee se folosește temperatura Celsius, definită prin ecuația $t = T - T_0$, în care $T_0 = 273,15$ K. Unitatea „grad Celsius” (°C), egală cu „unitatea kelvin” (K), este denumirea specială, folosită în loc de „kelvin”, pentru exprimarea temperaturii Celsius.

Tabelul II

Unități SI derivate folosite în FR X

Denumire	Simbol	Unitatea				Conversiunea altor unități în unități SI
		Denumire	Simbol	Expri-marea în uni-tăți SI funda-mentale	Expri-marea în alte unități SI	
1	2	3	4	5	6	7
Suprafață, Arie	S A	metru pătrat	m ²	m ²		
Voium	V	metru cub	m ³	m ³		1 ml = 1 cm ³ = = 10 ⁻⁶ m ³
Viteză	v	metru pe se-cundă	m/s	m·s ⁻¹		
Număr de undă	v	unu pe metru	1/m	m ⁻¹		
Lungime de un-dă	λ	micrometru nanometru	μm nm	10 ⁻⁶ m 10 ⁻⁹ m		
Frecvență	v	hertz	Hz	s ⁻¹		

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
Masă volumică (densitate)	ρ	kilogram pe metru cub	kg/m^3	$\text{m}^{-3} \cdot \text{kg}$		$1 \text{ g}/\text{ml} = 1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3} = 10^3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$
Forță	F	newton	N	$\text{m} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$		$1 \text{ dyn}^{***} = 1 \text{ g} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}^{-2} = 10^{-5} \text{ N}$
Presiune, tensiune mecanică	p	pascal	Pa	$\text{m}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$	$\text{N} \cdot \text{m}^{-2}$	$1 \text{ dyn}/\text{cm}^2 = 10^{-1} \text{ Pa} = 10^{-1} \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$ $1 \text{ atm}^* = 760 \text{ torr} = 760 \text{ mmHg}$ $1 \text{ torr}^{**} = 1 \text{ mmHg}^{**} \approx 133 \text{ Pa}$ $1 \text{ bar}^{**} = 10^5 \text{ Pa}$ $1 \text{ kPa} = 7,5 \text{ mmHg} = 7,5 \text{ torr}$
Viscozitate dinamică	η	pascal	$\text{Pa} \cdot \text{s}$	$\text{m}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-1}$	$\text{N} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-2}$	$1 \text{ P}^{***} = 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s} = 10^{-1} \text{ N} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-2}$ $1 \text{ cP} = 1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$
Viscozitate cinematică	ν	metru pătrat pe secundă	m^2/s	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	$\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$	$1 \text{ St}^{***} = 1 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} = 10^{-4} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ $1 \text{ cSt} = 1 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$
Putere	P	watt	W	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3}$	$\text{N} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ $\text{J} \cdot \text{s}^{-1}$	$1 \text{ erg}/\text{s} = 1 \text{ dyn} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}^{-1} = 10^{-7} \text{ W} = 10^{-7} \text{ N} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-1} = 10^{-7} \text{ J} \cdot \text{s}^{-1}$
Potențial electric, tensiune electromotoare, diferență de potențial	U	Volt	V	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3} \cdot \text{A}^{-1}$	$\text{W} \cdot \text{A}^{-1}$	
Rezistență electrică	R	ohm	Ω	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3} \cdot \text{A}^{-2}$	$\text{V} \cdot \text{A}^{-1}$	
Sarcină electrică, cantitate de electricitate	Q	coulomb	C	A · s		$1 \text{ A} \cdot \text{h}^{**} = 3,6 \cdot 10^3 \text{ C}$

(continuare tabel)

1	2	3	4	5	6	7
Cantitate de căldură, energie, lucru mecanic	W	joule	J	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$	$\text{N} \cdot \text{m}$	$1 \text{ W} \cdot \text{h}^{**} = 3,6 \cdot 10^3 \text{ J}$ $1 \text{ erg}^{***} = 1 \text{ cm}^2 \cdot \text{g} \cdot \text{s}^{-2}$ $1 \text{ dyn} \cdot \text{cm} = 10^{-7} \text{ J}$ $1 \text{ cal}^{**} = 4,1868 \text{ J}$
Temperatură Celsius	t	grad Celsius	$^{\circ}\text{C}$	K		
Activitate (a unui radionuclid)	A	becquerel	Bq	s^{-1}		$1 \text{ Ci}^* = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1}$
Doza absorbită	D	gray	Gy	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$	$\text{J} \cdot \text{kg}^{-1}$	$1 \text{ rad}^* = 10^{-2} \text{ Gy}$
Concentrația cantității de substanță (concentrația molară volumică)	c	mol pe metru cub	mol/m^3	$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$		$1 \text{ mol}/\text{l} = 1 \text{ M} = 1 \text{ mol}/\text{dm}^3 = 10^3 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3}$
Concentrație de masă	ρ	kilogram pe metru cub	kg/m^3	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$		$1 \text{ g}/\text{l} = 1 \text{ g} \cdot \text{dm}^{-3} = 1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$

* Unități admise temporar împreună cu SI;

** Unități admise, temporar sau nelimitat, în paralel cu unitățile SI corespunzătoare pentru exprimarea valorilor aceluiași mărimi;

*** Unități cu denumiri speciale, aparținând sistemului CGS.

Tabelul III

Unități de măsură folosite împreună cu Sistemul Internațional

Mărimea	Unitatea		Valoarea în unitatea SI
	Denumire	Simbol	
Timp	minut	min	1 min = 60 s
	oră	h	1 h = 60 min = 3 600 s
	zi	d	1 d = 24 h = 86 400 s
Voluim	litru	l, L	1 l = 1 dm ³ = 10 ⁻³ m ³
Masă	tonă	t	1 t = 10 ³ kg
Unghi plan	grad sexagesimal	$^{\circ}$	$1^{\circ} = (\pi/180) \text{ rad}^*$
	minut sexagesimal	'	$1' = (1/60)^{\circ} = (\pi/10\ 800) \text{ rad}$
	secundă sexagesimală	"	$1'' = (1/60)' = (\pi/648\ 000) \text{ rad}$
Frecvență de rotație	rotație pe minut	rot/min	1 rot/min = (1/60) s ⁻¹
Energie	electronvolt	eV	1 eV = 1,602 19 × 10 ⁻¹⁹ J

* Radianul (rad) este unitatea SI suplimentară pentru unghiul plan

Tabelul IV

Multipli și submultipli zecimali ai unităților SI

Factor numeric de multiplicare	Prefix SI	Simbol
10^{18}	exa	E
10^{15}	peta	P
10^{12}	tera	T
10^9	giga	G
10^6	mega	M
10^3	kilo	k
10^{-1}	deci	d
10^{-2}	centi	c
10^{-3}	mili	m
10^{-6}	micro	μ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
10^{-15}	femto	f
10^{-18}	ato	a

XIII. INDEX ALFABETIC

Denumirile în limba latină sînt scrise cu litere aldine, cînd acestea reprezintă titlul principal al monografiilor din FR X. Celelalte denumiri în limba latină (de ex. monografiile care nu mai figurează în FR X, reactivi) sînt scrise cu litere cursive.

Denumirile Comune Internaționale (DCI) sînt prevăzute cu un asterisc (*); Denumirile Comune Internaționale modificate (DCIM) sînt prevăzute cu două asteriscuri (**).

A

Absinthei herba 53, 23
 Acenocumarolum (*) 55
 Acenocumarol 55, 1228
 Acetaldehidă (R) 1195
 Acetat bazic de plumb (II)-soluție (R) 1195
 Acetat de amoniu (R) 1195
 Acetat de n-butil (R) 1195
 Acetat de cadmiu (R) 1195
 Acetat de cadmiu și ninhidrină-soluție (R) 1195
 Acetat de celuloză-foi (R) 1195
 Acetat de cortizonă 323, 1229
 Acetat de cupru (II) (R) 1195
 Acetat de cupru (II) 50 g/l (R) 1195
 Acetat de dezoxicortonă 343, 1229
 Acetat de etil (R) 1195
 Acetat de hidrocortizonă 473
 Acetat de hidroxiprogesteronă 481, 1229
 Acetat de linalil 1229
 Acetat de medroxiprogesteronă 615, 1229
 Acetat de mercur (II) (R) 1195
 Acetat de mercur (II) în acid acetic anhidru (R) 1195
 Acetat de plumb (II) (R) 1195
 Acetat de plumb (II) 50 g/l (R) 1195
 Acetat de potasiu (R) 1195
 Acetat de potasiu 100 g/l (R) 1195
 Acetat de potasiu 50 g/l în alcool (R) 1196
 Acetat de prednisolonă 777, 1230
 Acetat de prednisonă 780, 1230
 Acetat de semicarbazidă (R) 1196
 Acetat de sodiu (R) 1196
 Acetat de sodiu 100 g/l (R) 1196
 Acetat de sodiu anhidru (R) 1196
 Acetat de α-tocoferol 936, 1230

Acetazolamidă 57, 1228
 Acetazolamidum (*) 57
 Acetonă (R) 1196
 Acetonă anhidră (R) 1196
 Acetum aromaticum 25
 Acetylđigitoxinum (*) 25
 Acid acetic 58
 Acid acetic (R) 1196
 Acid acetic glacial (R) 1196
 Acid acetic 300 g/l (R) 1196
 Acid acetic anhidru (R) 1196
 Acid acetic diluat 60
 Acid acetilsalicilic 61
 Acid amidotrizoic 63, 1228
 Acid p-aminobenzen-sulfonic (R) 1198
 Acid aminocaproic 65, 1228
 Acid 7-aminocefalosporanic 1228
 Acid 1-aminonaftalen-4-sulfonic (R) 1196
 Acid 1-aminonaftalen-4-sulfonic în acid acetic (R) 1196
 Acid 6-aminopenicilanic 1228
 Acid ascorbic 67
 Acid ascorbic (R) 1196
 Acid aspartic 68
 Acid benzoic 70, 1228
 Acid benzoic (R) 1196
 Acid boric 71
 Acid boric (R) 1196
 Acid carminic (R) 1202
 Acid citric 73
 Acid citric (R) 1196
 Acid clorhidric 76
 Acid clorhidric (R) 1196
 Acid clorhidric 250_g g/l (R) 1196
 Acid clorhidric 100 g/l (R) 1196
 Acid clorhidric 10 g/l (R) 1197

Acid clorhidric diluat 77
 Acid 4-cloro-5-sulfamolantranilic 1228
 Acid cromotropic (R) 1197
 Acid cromotropic — sare de sodiu in acid sulfuric (R) 1197
 Acid 2,4-fenoldisulfonic (R) 1197
 Acid formic anhidru (R) 1197
 Acid fosfomolibdenic (R) 1197
 Acid fosfomolibdenic 10 g/l (R) 1197
 Acid fosforic 86
 Acid fosforic (R) 1197
 Acid fosforic 100 g/l (R) 1197
 Acid fosforic diluat 87
 Acid fosfotungstic (R) 1197
 Acid fosfowolframic (R) 1197
 Acid fosfowolframic 10 g/l (R) 1197
 Acid fosfowolframic-soluție (R) 1197
 Acid glutamic 74
 Acid glutamic (R) 1197
 Acid iodhidric (R) 1197
 Acid iopanoic 78, 1228
 Acid lactic 80
 Acid nalidixic 82, 1228
 Acid nicotinic 84, 1228
 Acid nitric (R) 1197
 Acid nitric 250 g/l (R) 1197
 Acid nitric 100 g/l (R) 1197
 Acid nitric 10 g/l (R) 1197
 Acid nitric fumans (R) 1197
 Acid ortofosforic (R) 1197
 Acid oxalic (R) 1198
 Acid oxalic in acid sulfuric (R) 1198
 Acid perchloric (R) 1198
 Acid picric (R) 1198
 Acid picric 10 g/l (R) 1198
 Acid picric in alcool (R) 1198
 Acid picric-soluție (R) 1198
 Acid picric-soluție alcalină (R) 1198
 Acid salicilic 88
 Acid salicilic (R) 1198
 Acid salicilic in acid sulfuric (R) 1198
 Acid salicilic-soluție (R) 1198
 Acid silicotungstic (R) 1198
 Acid silicowolframic (R) 1198
 Acid silicowolframic 50 g/l (R) 1198
 Acid sulfamic (R) 1198
 Acid sulfamic-soluție (R) 1198
 Acid sulfanilic (R) 1198
 Acid sulfanilic 10 g/l (R) 1198
 Acid sulfanilic in acid acetic (R) 1198
 Acid sulfanilic diazotat (R) 1198
 Acid sulfuric (R) 1199
 Acid sulfuric 200 g/l (R) 1199
 Acid sulfuric 100 g/l (R) 1199
 Acid tanic (R) 1199
 Acid tanic-soluție (R) 1199
 Acid tartric 90
 Acid tartric (R) 1199
 Acid tartric-soluție (R) 1199
 Acid tioglicolic (R) 1199
 Acid p-toluensulfonic (R) 1199
 Acid trichloracetic (R) 1199
 Acid trichloracetic 200 g/l (R) 1199
 Acid trichloracetic și cloramina-soluție (R) 1199
 Acidi glutamici hydrochloridum 25
 Acidum acetium 58
 Acidum acetium dilutum 60
 Acidum acetylsalicylicum 61
 Acidum amidotrizoleum (*) 63
 Acidum p-aminobenzoicum 25
 Acidum aminocaproicum (*) 65
 Acidum ascorbicum (*) 67
 Acidum asparticum (*) 68
 Acidum benzoicum 70
 Acidum boricum 71, 23
 Acidum etrium 73
 Acidum edeticum (*) 25
 Acidum glutamicum (*) 74
 Acidum hydrochloricum 76
 Acidum hydrochloricum dilutum 77
 Acidum iopanoicum (*) 78
 Acidum lacticum 80
 Acidum nalidixicum (*) 82
 Acidum nicotinicum (*) 84
 Acidum phosphoricum 86
 Acidum phosphoricum dilutum 87
 Acidum salicylicum 88
 Acidum tartaricum 90
 Aconiti tuber 91
 Activitatea enzimatică a chimotripsinei 1101
 Activitatea enzimatică a pancreatinei 1102
 Activitatea enzimatică a pepsinei 1105
 Activitatea enzimatică a tripsinei 1107
 Activitatea microbiologică a antibioticelor 1093
 Activitatea vasopresoare 1109
 Acțiunea terapeutică și unele denumiri comerciale ale substanțelor medicamentoase din FR IX și Suplimentele 27
 Adeps lanae anhydrius 92
 Adeps lanae hydrosus 94
 Adipat de piperazină 763, 1230
 Aether 95
 Aether anesthesius 96
 Aetherolea 97
 Aetheroleum Caryophylli 25
 Aetheroleum Citronellae 25
 Aetheroleum Juniperi 25
 Aetheroleum terebinthinae 25
 Aetheroleum Thymi 25
 Agar (R) 1199
 Agar Noble (R) 1199
 Agar-gel (R) 1199
 Agaroză (R) 1199
 Agaroză-gel (R) 1199
 Alaun feriamoniacal (R) 1219
 Alabastru de metilen (R) 1199
 Alabastru de metilen-soluție (R) 1199
 Alabastru de tetrazoliu (R) 1200

Alcoholes lanae 25
 Alcoholum 98
 Alcoholum cetylstearylicum 100
 Alcoholum cetylstearylicum emulsificans 101
 Alcoholum dilutum 103
 Alcool 98
 Alcool (R) 1200
 Alcool absolut (R) 1200
 Alcool benzilic (R) 1200
 Alcool n-butilic (R) 1201
 Alcool cetilstearyllic 100
 Alcool cetilstearyllic emulgator 101
 Alcool diluat 103
 Alcool diluat (R) 1200
 Alcool etilic (R) 1200
 Alcool etilic absolut (R) 1200
 Alcool fără aldehidă (R) 1200
 Alcool izoamilic (R) 1200
 Alcool izobutilic (R) 1200
 Alcool izopropilic (R) 1218
 Alcool metilic (R) 1213
 Alcool metilic absolut (R) 1213
 Alcool n-pentilic (R) 1216
 Alcool n-propilic (R) 1218
 Aldehidă acetică (R) 1195
 Aldehidă benzoică (R) 1201
 Aldehidă formică (R) 1209
 Aloe 25
 Althaeae folium 104
 Althaeae radix 105
 Aluminium et kalii sulfas 107
 Aluminium hydroxydatum 108
 Aluminium sulfas 110
 Ambazonă 111
 Ambazonum (*) 111
 Amfetamini sulfas (**) 112
 Amidon 132
 Amidon (R) 1200
 4-Amino-6-cloro-m-benzendisulfonamidă (R) 1200
 4-Aminofenazonă (R) 1200
 3-Aminofenol (R) 1200
 4-Aminofenol (R) 1200
 Aminofilină 115
 Aminoglutetimidum (*) 113, 23
 Aminoglutetimidă 113, 1228
 Aminophenazonum (*) 25
 Aminophyllinum (*) 115
 Aminosalicilat de feniramină 743
 Aminosalicilat de sodiu 662
 Amtriptylini hydrochloridum (**) 117
 Ammonii bromidum 118
 Ammonii chloridum 120
 Amobarbital sodic 121, 1228
 Amobarbitalum natrium (**) 121
 Amoniac concentrat (R) 1200
 Amoniac 100 g/l (R) 1200
 Amoniac 25 g/l (R) 1200
 Amoniac-clorură de amoniu (R) 1200
 Amoxicilină trihidrat 123, 1228

Amoxicillinum trihydricum (**) 123, 23
 Ampicilină sodică 126
 Ampicilină trihidrat 128
 Ampicillinum natrium (**) 126
 Ampicillinum trihydricum (**) 128
 Amyloasini hydrochloridum (**) 131
 Amylum 132
 Anhidridă acetică (R) 1200
 Anilină (R) 1200
 Anisaldehydă (R) 1200, 1228
 Anisaldehydă-soluție (R) 1200
 Anisi aetheroleum 134
 Anisi vulgaris fructus 135
 Apă de barită (R) 1211
 Apă de brom (R) 1200
 Apă de Javel (R) 1201
 Apă de var (R) 1211
 Apă distilată 136
 Apă distilată pentru preparate injectabile 137
 Apă oxigenată (R) 1217
 Apă saturată cu morfină și eter (R) 1201
 Aqua destillata 136
 Aqua destillata ad iniectiones 137
 Aquae aromaticae 25
 Argenti nitras 138
 Argenti proteinas 139
 Argenti vitellinas 25
 Argentum colloidal 140
 Argent coloidal 140
 Aspectul soluției 985
 Atropini sulfas (**) 141
 Aurantii pericarpium 143
 B
 Bacto-peptonă (R) 1201
 Balsam de Peru 144
 Balsam de Tolu 145
 Balsamum peruvianum 144
 Balsamum toluianum 145
 Barbital 146
 Barbital (R) 1201
 Barbital 1228
 Barbital sodic 148
 Barbital sodic (R) 1201
 Barbitalum (*) 146
 Barbitalum natrium (**) 148
 Bari sulfas 149
 Belladonnae folium 151
 Belladonnae radix 25
 Benzaldehidă (R) 1201
 Benzaldehidă-soluție saturată (R) 1201
 Benzalkonii chloridum 154, 23
 Benzen (R) 1201
 1,2-Benzendiol (R) 1217
 1, 2, 3-Benzentriol (R) 1217
 1, 3, 5-Benzentriol (R) 1209
 Benzidină (R) 1201
 Benzidină in alcool (R) 1201

Benzilpenicilină potasică 157, 1228
 Benzilpenicilină sodică 159, 1228
 Benzină (R) 1201
 Benzoat de sodiu 664
 Benzocaină 155, 1228
 Benzocainum (*) 155
 Benzylpenicillinum kalieum (**) 157
 Benzylpenicillinum natrium (**) 159
 Benzylpenicillinum procainicum (**) 25
 Bicarbonat de potasiu (R) 1210
 Bicromat de potasiu (R) 1206
 Bifalcat de potasiu (R) 1210
 Bilă uscată de bou (R) 1201
 Bioxid de carbon (R) 1207
 Bioxid de sulf (R) 1207
 Bismuthi subcarbonas 161
 Bismuthi subgallas 25
 Bismuthi subnitras 163
 Bismuthi subsalicilas 25
 Bisulfat de potasiu (R) 1210
 Bisulfid de sodiu (R) 1211
 Bolus alba (R) 1201
 Borat de fenilmercur 752
 Borax (R) 1222
 Brom (R) 1201
 Brom-acetat de sodiu (R) 1201
 Bromat de potasiu (R) 1201
 Bromat de potasiu 1228
 Bromhexini hydrochloridum (**) 164
 Bromhidrat de hiosciamină 1229
 Bromhidrat de scopolamină 839, 1230
 Bromisovalum (*) 166
 Bromizoval 166
 Bromocriptini mesylas (**) 168, 23
 Bromoformium 25
 Bromură de amoniu 118
 Bromură de N-butilscolopamoniu 172, 1228
 Bromură de calciu 175
 Bromură de cetiltrimetilamoniu (R) 1201
 Bromură de neostigmină 690, 1229
 Bromură de potasiu 565
 Bromură de potasiu (R) 1201
 Bromură de propantelină 797
 Bromură de sodiu 665
 Bromură de stronțiu 882
 1-Butanol (R) 1201
 Butylbiguanidi tosilas (**) 170, 23
 Butylscolopamonii bromidum 172

C

Cacao oleum 175
 Cadmiu reducător (R) 1201
 Cafeină 272
 Cafeină și acid citric 273
 Cafeină și benzoat de sodiu 275
 Calcii bromidum 175
 Calcii carbonas 176
 Calcii chloridum 178
 Calcii dobesilas 180

Calcii gluconas 182
 Calcii glycerophosphas 184
 Calcii lactas 186
 Calcii phosphas tribasicus 188
 Calendulae flos 189, 23
 Camfor 191
 Camphora 191
 Caolin (R) 1201
 Caproat de hidroxi-progesteronă 482, 1229
 Capsulae 192
 Capsulae ampicillini 194
 Capsulae chloramphenicoli 0,125 g aut 0,25 g 25
 Capsulae cloxacillini 0,25 g 25
 Capsulae cyclophosphamidi 195, 23
 Capsulae ergocalciferoli 50 000 U.I. 25
 Capsulae indometacini 0,025 g 25
 Capsulae natrii iodidi [¹³¹I] 197
 Capsulae oxacillini natriei 198
 Capsulae retinoli acetatis 199
 Capsulae rifampicini 200
 Capsulae tetracyclini 0,125 g 25
 Capsulae tetraeyclini hydrochloridi 202
 Capsulae tocopheroli acetatis 0,03 g 25
 Capsulae α-tocopheroli acetatis 202
 Capsule 192
 Capsule cu acetat de retinol 199
 Capsule cu acetat de α-tocopherol 202
 Capsule cu ampicilină 194
 Capsule cu ciclofosamidă 195
 Capsule cu clorhidrat de tetracilină 202
 Capsule cu iodură [¹³¹I] de sodiu 197
 Capsule cu oxacilină sodică 198
 Capsule cu rifampicină 200
 Carbamazepină 203, 1228
 Carbamazepinum (*) 203, 23
 Carbamidă (R) 1225
 Carbenicilină sodică 205, 1228
 Carbenicillinum natrium (**) 205
 Carbo medicinalis 208
 Carboeromani hydrochloridum (**) 210
 Carbonat bazic de bismut 161
 Carbonat bazic de bismut (R) 1201
 Carbonat bazic de magneziu 605
 Carbonat de amoniu (R) 1202
 Carbonat de calciu 176
 Carbonat de calciu (R) 1202
 Carbonat de litiu 593
 Carbonat de litiu (R) 1202
 Carbonat de potasiu 566
 Carbonat de potasiu (R) 1202
 Carbonat de sodiu (R) 1202
 Carbonat de sodiu 100 g/l (R) 1202
 Carbonat de sodiu anhidru (R) 1202
 Carboximetilceluloză sodică 212
 Carboxymethylcellulosum natrium (**) 212
 Carmin (R) 1202
 Carmin alannat-soluție (R) 1202
 Carvi fructus 214
 Catgut 249

Cazeină (R) 1202
 Cazeină Hamarsten (R) 1202
 Cărbune activ (R) 1202
 Cărbune medicinal 208
 Cărbune medicinal (R) 1202
 Ceară galbenă 220
 Ceară galbenă (R) 1202
 Cefalotină sodică 215, 1228
 Cefalotinum natrium (**) 215, 23
 Cefotaximă sodică 217, 1228
 Cefotaxinum natrium (**) 217, 23
 Celuloză microcristalină (R) 1202
 Cera alba 25
 Cera flava 220
 Cetaceu 221
 Cetaceum 221
 Cetilstearylulfat de sodiu 667
 Chamomillae flos 222
 Chelidoni herba 223
 Chimotripsină 251, 1228
 Chinae cortex 25
 Chinalizarină (R) 1202
 Chinalizarină-soluție (R) 1202
 Chinhidronă (R) 1202
 Chinhidronă în metanol (R) 1202
 Chinidini sulfas 226
 Chinidinum 25
 Chinini hydrochloridum 228
 Chinini sulfas 230
 Chlorali hydras 25
 Chloraminum B 232
 Chloramphenicoli natrii succinas (**) 233
 Chloramphenicoli palmitas (**) 25
 Chloramphenicolium (*) 235
 Chlordiazepoxidum (*) 237
 Chlorthydroxychinolinum 25
 Chloropyramini hydrochloridum (**) 239
 Chloroquinil dihydrogenophosphas (**) 240
 Chlorphenoxaminil hydrochloridum (**) 242
 Chlorquinaldolum (*) 243
 Chlortalidonum (*) 245, 23
 Chlortestosteroni acetas 25
 Chlorzaxozonium (*) 247
 Cholesterolum 248
 Chorda resorbilis sterilis 249
 Chymotrypsinum (*) 251
 Cianguanidină 1228
 Cianocobalamină 327
 Cianură de potasiu (R) 1202
 Ciclamat de sodiu 671
 Ciclobarbitol 328, 1228
 Ciclobarbitol calcic 330
 Ciclofosamidă 332, 1228
 Cyclohexan (R) 1202
 Cimbru 917
 Cinarin 1228
 1,8-Cineol 1228
 Cinnamomi aetheroleum 253
 L-Cistină (R) 1202
 Citral 1228

Citrat de fer (III) (R) 1202
 Citrat de sodiu 669
 Citrat de sodiu (R) 1202
 Citrat de sodiu și sulfat de cupru (II)-soluție (R) 1202
 Citrat monopotasic (R) 1203
 Citrat de tamoxifen 896, 1230
 Citri aetheroleum 254
 Clofibratum (*) 25
 Clomipramini hydrochloridum (**) 256, 23
 Clonidină 258, 1229
 Clonidinum (*) 258
 Cloral hidrat (R) 1203
 Cloral hidrat 800 g/l (R) 1203
 Cloramină B 232
 Cloramină B (R) 1203
 Cloramină B 50 g/l (R) 1203
 Cloramină B 20 g/l în alcool (R) 1203
 Cloramfenicol 235, 1228
 Clorat de potasiu (R) 1203
 Clorchinaldol 243
 Clordiazepoxid 237, 1229
 Cloretană (R) 1203
 Clorhidrat de amilocaină 131, 1228
 Clorhidrat de amitriptilină 117, 1228
 Clorhidrat de anhidrotetracilină 1228
 Clorhidrat de bromhexin 164, 1228
 Clorhidrat de carbocromenă 210, 1228
 Clorhidrat de chinină 228, 1228
 Clorhidrat de chinină (R) 1203
 Clorhidrat de ciproheptadină 336
 Clorhidrat de ciomipramină 256, 1229
 Clorhidrat de clorfenoxamină 242, 1229
 Clorhidrat de clorpiramină 239, 1229
 Clorhidrat de cocaină 264, 1229
 Clorhidrat de codeină 265, 1229
 Clorhidrat de dopamină 381, 1229
 Clorhidrat de doxepină 383, 1229
 Clorhidrat de doxiciclină 384, 1228
 Clorhidrat de efedrină 389
 Clorhidrat de 4-epianhidrotetracilină 1229
 Clorhidrat de 6-epidoxiciclină 1229
 Clorhidrat de 4'-epidoxorubicină 390, 1229
 Clorhidrat de 4-epitetracilină 1229
 Clorhidrat de etilmorfină 414
 Clorhidrat de 1,10-fenantrolină (R) 1203
 Clorhidrat de o-fenantrolină (R) 1203
 Clorhidrat de fenilhidrazină (R) 1203
 Clorhidrat de fenilhidrazină-soluție (R) 1203
 Clorhidrat de hidromorfonă 479, 1229
 Clorhidrat de hidroxilamină (R) 1203
 Clorhidrat de hidroxilamină 69,5 g/l (R) 1203
 Clorhidrat de hidroxilamină în alcool (R) 1203
 Clorhidrat de imipramină 489, 1229
 Clorhidrat de izoprenalină 560
 Clorhidrat de lidocaină 587, 1229
 Clorhidrat de maprotilină 610, 1229
 Clorhidrat de meclofenoxat 613
 Clorhidrat de mepacrină 622, 1229

Clorhidrat de metacilină 1229
 Clorhidrat de metadonă 629, 1229
 Clorhidrat de metformină 627, 1229
 Clorhidrat de metoclopramidă 648, 1229
 Clorhidrat de morfină 652
 Clorhidrat de morfină (R) 1203
 Clorhidrat de morfină soluție-etalon (R) 1203
 Clorhidrat de nafazolină 660, 1229
 Clorhidrat de nortriptilină 704, 1229
 Clorhidrat de noscapină 706, 1229
 Clorhidrat de oxitetralcină 722, 1228
 Clorhidrat de papaverină 726, 1229
 Clorhidrat de petidină 738
 Clorhidrat de pilocarpină 760
 Clorhidrat de piridoxină 813
 Clorhidrat de procaină 790, 1230
 Clorhidrat de propranolol 799, 1230
 Clorhidrat de tetracilină 905, 1228
 Clorhidrat de tiamină 915, 1230
 Clorhidrat de tolazolînă 939
 Clorhidrat de trihexifenidil 947
 Clorhidrat de trihexifenidil 1230
 Clorobutanol (R) 1203
 4-Clorofenol (R) 1203
 p-Clorofenol (R) 1203
 Cloroform (R) 1203
 Cloroform 5 g/l (R) 1204
 Cloroform fără alcool (R) 1204
 Cloriodură de zinc-soluție (R) 1204
 Ciortalidonă 245, 1229
 Clorură de aluminiu (R) 1204
 Clorură de aluminiu 25 g/l (R) 1204
 Clorură de amoniu 120
 Clorură de amoniu (R) 1204
 Clorură de amoniu 100 g/l (R) 1204
 Clorură de antimoniu (III) (R) 1205
 Clorură de bariu (R) 1204
 Clorură de bariu 50 g/l (R) 1204
 Clorură de benzalconiu 154
 Clorură de benzoi (R) 1204
 Clorură de calciu 178
 Clorură de calciu (R) 1204
 Clorură de calciu 200 g/l (R) 1204
 Clorură de calciu anhidră (R) 1204
 Clorură de cobalt (II) (R) 1204
 Clorură de cobalt (II) 50 g/l (R) 1204
 Clorură de cobalt (II) 10 g/l (R) 1204
 Clorură de cupru (II) (R) 1204
 Clorură de decalinu 337
 Clorură de etilen (R) 1206
 Clorură de fer (III) (R) 1204
 Clorură de fer (III) 30 g/l (R) 1204
 Clorură de magneziu (R) 1204
 Clorură de magneziu anhidră (R) 1204
 Clorură de mercur (II) (R) 1204
 Clorură de mercur (II) 50 g/l (R) 1205
 Clorură de metilen (R) 1206
 Clorură de metiltioniniu 646
 Clorură de metoclopramidă 648
 Clorură de p-nitrobenzoi (R) 1205

Clorură de potasiu 567
 Clorură de potasiu (R) 1205
 Clorură de sodiu 668, 1229
 Clorură de sodiu 100 g/l (R) 1205
 Clorură de sodiu apirogenă (R) 1205
 Clorură de sodiu-soluție izotonică (R) 1205
 Clorură de sodiu-soluție izotonică apirogenă (R) 1205
 Clorură de sodiu-soluție saturată (R) 1205
 Clorură de staniu (II) (R) 1205
 Clorură de staniu (II)-soluție (R) 1205
 Clorură de staniu (II)-soluție pentru arsen (R) 1205
 Clorură de stibiu (III) (R) 1205
 Clorură de stibiu (III) în cloroform-soluție saturată (R) 1205
 Clorură de titan (III) (R) 1205
 Clorură de trifeniltetrazoliu (R) 1205
 Clorură de trifeniltetrazoliu în alcool (R) 1205
 Clorură de zinc 971
 Cloroxazonă 247, 1229
 Clotrimazol 260, 1229
 Clotrimazolium (*) 260
 Cloxacilină sodică 262, 1228
 Cloxacilinum natrium (**) 262
 Coada calului 393
 Coajă de portocală 143
 Coesin hidrocioridum 264
 Codeină 270, 1229
 Codein hidrocioridum 265
 Codein phosphas 267
 Codeinum 270
 Coeficienții de corecție pentru soluțiile de acid clorhidric 27
 Coffeinum 272
 Coffeinum et acidum citricum 273
 Coffeinum et natrii benzoas 275
 Colaboratori 20
 Colae semen 25
 Colchicină 276, 1229
 Colecalciferol 1229
 Colesterol 248
 Colesterol (R) 1205
 Colesterol în alcool (R) 1205
 Colehicin 276, 23
 Colecalciferol 279, 1229
 Colecalciferolum (*) 279
 Colistimetat de sodiu 280, 1228
 Colistimetatum natrium (**) 280, 23
 Colistin sulfas (**) 282
 Comisia Farmaceutică Române (1984-1992) 17
 Complexonă III (R) 1208
 Compressi (Tabletiae) 284
 Compressi acidi acetylsalicylici 286
 Compressi acidi ascorbici 287
 Compressi acidi nicotici 287
 Compressi bromhexini hydrochloridi 288
 Compressi chlortalidoni 289, 23

Compressi chlorzoxazoni 290
 Compressi colchicini 291, 23
 Compressi cyclobarbitali 291
 Compressi Digitalis 292, 23
 Compressi digoxini 293
 Compressi erythromyeni propionatis 295
 Compressi ethinyloestradioli 296
 Compressi glutethimidi 297
 Compressi glyceryli trinitratis 297
 Compressi griseofulvini 299
 Compressi hydroxyprogesteroni acetatis 300
 Compressi isoniazidi 300
 Compressi lynestrenoli 301, 23
 Compressi meprobamati 302
 Compressi metamizoli natrii 303
 Compressi mehtyltestosteroni 304
 Compressi metronidazoli 304
 Compressi natrii cycloamati 305
 Compressi neomyeni sulfatis 306
 Compressi obdueti amitriptylini hydrochloridi 306, 23
 Compressi obdueti dipyridamoli 307
 Compressi obdueti doxepini hydrochloridi 308, 23
 Compressi obdueti lanatosidi C 309
 Compressi obdueti nortriptylini hydrochloridi 311, 23
 Compressi obdueti nystatini 312
 Compressi obdueti pentoxifylini 312, 23
 Compressi obdueti propanthelini bromidi 313, 23
 Compressi obdueti pyritinoli dihydrochloridi 314
 Compressi obdueti tinidazoli 315, 23
 Compressi obdueti vineamini 315, 23
 Compressi paracetamoli 316
 Compressi phenobarbitali 317
 Compressi phenoxymethylpenicillini 317
 Compressi phenytoini 318
 Compressi pyridoxini hydrochloridi 319
 Compressi saecharini 320
 Compressi sulfametoxydiazini 320
 Compressi tamoxifeni citratis 321, 23
 Compressi thiamini hydrochloridi 322
 Comprimata acetyldigoxini 0,20 mg 25
 Comprimata acidi p-aminobenzoici 0,50 g 25
 Comprimata acidi ascorbici 0,05 g 25
 Comprimata acidi iopanoici 0,50 g 25
 Comprimata aminophenazoni 0,10 g aut 0,30 g 25
 Comprimata amobarbitali natrii 0,10 g 25
 Comprimata bromisovalii 0,30 g 25
 Comprimata cyclobarbitali calciu 0,20 g 25
 Comprimata dexamethasoni 0,50 mg 25
 Comprimata ethambuloli dihydrochloridi 0,25 g 25
 Comprimata hydrochlorothiazidi 0,025 g 25
 Comprimata natrii hydrogencarbonatis 0,50 g aut 1 g 25
 Comprimata nicotinamidi 0,10 g 25
 Comprimata obducta chinini sulfatis 0,25 g aut 0,50 g 25
 Comprimata obducta chlordiasepoxydi 0,005 g aut 0,01 g 25
 Comprimata obducta ethionamidi 0,25 g 25
 Comprimata obducta phenylbutazoni 0,20 g 25
 Comprimata phthalylsulfathiazoli 0,50 g 25
 Comprimata polymyxini B 250 000 U.I. 25
 Comprimata salicylamidi 0,50 g 25
 Comprimata sulfafurazoli 0,50 g 25
 Comprimata 284
 Comprimata de acetat de hidroxiprogesteronă 300
 Comprimata de acid acetilsalicic 286
 Comprimata de acid ascorbic 287
 Comprimata de acid nicotinic 287
 Comprimata de ciclamat de sodiu 305
 Comprimata de ciclobarbital 291
 Comprimata de citrat de tamoxifen 321
 Comprimata de clorhidrat de bromhexin 288
 Comprimata de clorhidrat de piridoxină 319
 Comprimata de clorhidrat de tiamină 322
 Comprimata de ciortalidonă 289
 Comprimata de cloroxazonă 290
 Comprimata de colchicină 291
 Comprimata de degețel roșu 292
 Comprimata de digoxină 293
 Comprimata de etinilestradiol 296
 Comprimata de fenitoină 318
 Comprimata de fenobarbital 317
 Comprimata de fenoximetilpenicilină 317
 Comprimata de glutetimidă 297
 Comprimata de griseofulvină 299
 Comprimata de izoniazidă 300
 Comprimata de linestrenol 301
 Comprimata de meprobamat 302
 Comprimata de metamizol sodic 303
 Comprimata de metiltestosteronă 304
 Comprimata de metronidazol 304
 Comprimata de paracetamol 316
 Comprimata de propionat de eritromicină 295
 Comprimata de sulfametoxydiazină 320
 Comprimata de sulfat de neomicin 306
 Comprimata de trinitrat de glicerol 297
 Comprimata de zaharină 320
 Comprimata filmate de tinidazol 315
 Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice 1019
 Concentrația în alcool a amestecului de alcool și apă la 20 °C, în funcție de densitatea relativă 1235
 Concentrația în glicerol a amestecului de glicerol și apă în funcție de densitatea relativă și de indicele de refracție, la 20 °C 1260
 Concentrația soluțiilor de zahăr în funcție de densitatea relativă și de indicele de refracție, la 20 °C 1257

Contaminare microbiană 1081
 Controlul eficacității conservanților anti-microbieni 1091, 24
 Controlul elementelor străine din produsele vegetale 1057
 Controlul limitei pentru substanțe organice ușor carbonizabile 1015
 Controlul limitelor pentru impurități anorganice 1006
 Controlul macroscopic al produselor vegetale 1051
 Controlul microchimic al produselor vegetale 1056
 Controlul microscopic al produselor vegetale 1053
 Controlul organoleptic 983
 Controlul preparatelor radiofarmaceutice 1163
 Controlul sterilității 1073
Cortisoni acetat (**) 323
Crataegi folium cum flore 325, 23
 o-Crezol (R) 1205
 Cromat de potasiu (R) 1206
 Cromatografie 1043
 Cromatografie de gaze 1046
 Cromatografie de lichide sub presiune 1048, 24
 Cromatografie pe hirtie 1043
 Cromatografie pe strat subțire 1044
 Cvercitol 1229
Cyanoocobalaminum (*) 327
Cyclobarbitalum (*) 328
Cyclobarbitalum caleteum (**) 330
Cyclophosphamidum (*) 332, 23
Cynarae folium 334
Cyproheptadini hydrochloridum (**) 336, 23

D

Densitatea (ρ) apei la diferite temperaturi 1259
 Densitate relativă 987
 Densitatea soluțiilor de acid clorhidric 27
Dequalini chloridum (**) 337
Deslanosidum (*) 340
 Deslanozidă 340, 1229
Desoxyeortoni acetat (**) 343
 Determinarea apei 1017
 Determinarea indicelui de acetil 26
 Determinarea pH-ului 1026
 Determinarea reziduuului prin evaporare sau volatilizare 26
 Determinări biologice și biochimice 1071
 Determinări farmacognostice 1051
 Determinări farmacotehnice 1066
 Determinări fizice, fizico-chimice și chimice 984
 Determinări fotometrice 26
 Dexametazonă 345, 1229

Dexamethasonum (*) 345
 Dextran 40 346
 Dextran 70 350
Dextranum 40 (*) 346, 1229
Dextranum 70 (*) 350, 1229
 Dezagregare 1066, 24
 Diacetat de hexestrol 467
 Diazepam 354, 1229
Diazepamum (*) 354
 Diazometan-soluție (R) 1206
 Dibenzo [a, d] ciclohepta-1,4-dien-5-onă 1229
 Diclofenac sodic 356, 1229
Diclofenacum natrium (**) 356, 23
 Diclorhidrat de N,N'-dimetil-4-fenilendiamină (R) 1206
 Diclorhidrat de etambutol 409, 1229
 Diclorhidrat de histamină 469, 1229
 Diclorhidrat de N-(1-naftil)-etilendiamină (R) 1206
 Diclorhidrat de piritinol 815, 1230
 Diclorhidrat de trifluoperazină 945, 1230
 2,6-Diclorochinonclorimidă (R) 1206
 1,2-Diclorețan (R) 1206
 2,7-Diclorfluoresceină (R) 1206
 Diclorometan (R) 1206
 Dicromat de potasiu (R) 1206, 1229
 Dicromat de potasiu 50 g/l (R) 1206
 Diester metilic al acidului 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridin-carboxilic 1229
 Diester metilic al acidului 2,6-dimetil-4-(2-nitrozofenil)-3,5-piridin-carboxilic 1229
Diethylstilbestrolum (*) 25
 Dietilamină (R) 1206
 Dietilendioxid (R) 1207
 4-Dietilaminobenzaldehidă (R) 1206
 p-Dietilaminobenzaldehidă (R) 1206
 Difetilamină (R) 1206
 Difetilamină-soluție (R) 1206
Digitals purpureae folium 358
Digitals purpureae pulvis titratus 360
 Digitonină (R) 1206
 Digitonină în alcool (R) 1206
 Digitoxină 361, 1229
Digitoxinum (*) 361
 Digoxină 364, 1229
Digoxinum (*) 364
 Dihidrogenofosfat de clorochină 240
 Dihidrogenofosfat de potasiu (R) 1206
 Dihidrogenofosfat de sodiu (R) 1206
 1,3-Dihidroxinaftalen (R) 1214
Dihydralazini sulfas (**) 367
Dihydroergotamini mesylas (**) 369, 23
 4-Dimetilaminobenzaldehidă (R) 1207
 4-Dimetilaminobenzaldehidă în acid clorhidric (R) 1207
 4-Dimetilaminobenzaldehidă în acid sulfuric (R) 1207
 4-Dimetilaminobenzaldehidă în alcool (R) 1207

4-Dimetilaminobenzaldehidă-soluție (R) 1207
 p-Dimetilaminobenzaldehidă (R) 1207
 2,6-Dimetilanilină (R) 1207
 Dimetilformamidă (R) 1207
 Dinitrat de izosorbid diluat 562
Dinatrii edetas 371, 23
Dinatrii hydrogenophosphas 372
 2,4-Dinitrofenilhidrazină (R) 1207
 2,4-Dinitrofenilhidrazină în acid acetic (R) 1207
 2,4-Dinitrofenilhidrazină în acid sulfuric (R) 1207
 2,4-Dinitrofenilhidrazină-soluție (R) 1207
Dinitrogenii oxydum 374
 Dioxan (R) 1207
 Dioxid de carbon (R) 1207
 Dioxid de sulf (R) 1207
 Dipiridamol 377, 1229
Dipyrindamolium (*) 377
 Disulfiram 379
Disulfiramum (*) 379
 Disulfid de disodiu (R) 1207
 Disulfid de sodiu (R) 1207
 Disulfură de carbon (R) 1207
 Ditionit de sodiu (R) 1208
 Ditionit de sodiu (R) 1208
 Dizolvare 1068, 24
 Dovesilat de calciu 180, 1229
Dopamini hydrochloridum (**) 381, 23
Doxepini hydrochloridum (*) 383
Doxyvelini hydrochloridum (*) 384, 23
 Dozarea biologică a heparinei 1116
 Dozarea biologică a insulinei 1117
 Dozarea biologică a oxitocinei 1121
 Dozarea biologică a preparatelor de digitală 1123
 Dozarea grupării metoxi 1021
 Dozarea nitrogenului din combinațiile organice 1023
 Dozarea saponinelor cu acțiune hemolitică din produsele vegetale 1060
 Dozarea substanțelor solubile din produsele vegetale 1063
 Dozarea taninurilor din produsele vegetale 1063, 24
 Dozarea uleiurilor volatile din produsele vegetale 1064
 Doze terapeutice uzuale și maxime 1262
 Drajeuri de bromură de propantelină 313
 Drajeuri de clorhidrat de amitriptilină 306
 Drajeuri de clorhidrat de doxepină 308
 Drajeuri de clorhidrat de nortriptilină 311
 Drajeuri de diclorhidrat de piritinol 314
 Drajeuri de dipiridamol 307
 Drajeuri de lanatozidă C 309
 Drajeuri de nistatină 312
 Drajeuri de pentoxifilină 312
 Drajeuri de vincamină 315

E

Edetat disodic 371
 Edetat disodic (R) 1208
 Edetat de magneziu și de sodiu (R) 1208
 Electroforeză 1049
Emetini hydrochloridum 25
Emplastra 25
Emplastrum plumbi 25
 Emulsii 387
Emulsiones 387
 Enterokinază (R) 1208
Ephedriini hydrochloridum 389
4'-Epidoxorubelini hydrochloridum 390, 23
 Epinefrină 392, 1229
Epinephrinum (*) 392
 Equiseti herba 393
 Ergocalciferol 394, 1229
Ergocalferolum (*) 394
Ergometrini hydrogenomaleas (**) 396
Ergotamini tartaras (**) 398
 Eritromicină 1228
Erythromycini ethylsuccinas (**) 401, 23
Erythromycini laetobionas (**) 403
Erythromycini propionas (**) 404
 Escină 1229
 Ester etilic al clorhidratului de N- α -benzoi-L-arginină (R) 1208
 Ester etilic al clorhidratului de L-tirozină (R) 1208
Estradioli benzoas 25
 Etamsilat 406, 1229
Etamsylatum (*) 406, 23
 1,2-Etandiol (R) 1208
 Etanol (R) 1200
 Etanol absolut (R) 1200
 Eter 95
 Eter (R) 1208
 Eter etilic (R) 1208
 Eter pentru anestezie 96
 Eter de petrol (R) 1208
 Eter diizopropilic (R) 1208
Ethaeridini lactas (**) 408
Ethambutoli dhydrochloridum (**) 409
Ethnylestradiolum (*) 411
Ethionamidum (*) 413
Ethylmorphini hydrochloridum 414
 Etilendiaminotetraacetat disodic (R) 1208
 Etilenglicol (R) 1208
 Etilsuccinat de eritromicină 401
 Etilnilestradiol 411, 1229
 Etionamidă 413
Eucalypti aetheroleum 416
Eucalypti folium 418
 Evaluarea statistică a determinărilor biologice 1124
 Extract de carne (R) 1208
 Extract de drojdie (R) 1208
 Extract fluid de crusin 423
 Extract moale de odolean 424

Extract uscat de mătrăgună 421
 Extract uscat de ratania 424
 Extracta 419
 Extracte vegetale 419
Extractum Belladonnae siccum 421
Extractum Chinae fluidum 25
Extractum Chinae siccum 25
Extractum Frangulae fluidum 423, 23
Extractum Hyoscyami siccum 25
Extractum Liquiritiae siccum 25
Extractum Opii siccum 25
Extractum Ratanhiae siccum 424, 23
Extractum Secalis cornuti fluidum 25
Extractum Secalis cornuti siccum 25
Extractum Strychni siccum 25
Extractum Valerianae spissum 424

F

Factorul de imbibare al produselor vegetale 1057
 Fenacetină 740
 Fenazonă 742, 1229
 Fenilbutazonă 751
 Fenilhidrazină (R) 1208
 Fenilhidrazină în acid sulfuric (R) 1208
 Fenilpropionat de testosteronă 902, 1230
 Fenitoină 754, 1229
 Fenobarbital 745, 1229
 Fenobarbital sodic 747, 1229
 Fenobarbital sodic (R) 1208
 Fenol (R) 1208
 Fenol lichefiat (R) 1208
 2-Fenoxietanol (R) 1208
 Fenoximetilpenicilină 749
 Fer (R) 1208
 Fericianură de potasiu (R) 1210
 Ferocianură de potasiu (R) 1210
Ferrum reductum 25
 Fibrină (R) 1208
 Fibrină colorată cu roșu de Congo (R) 1208
 Fire resorbabile sterile 249
 Fitomenadionă 758
 Floare de coada șoricelului 651
 Floare de gălbenele 189
 Floare de mușețel 222
 Floare de tei 919
 Florogluicină (R) 1209
 Florogluicinol (R) 1209
 Florogluicinol-soluție (R) 1209
 Fluorură de sodiu 672, 1229
 Formaldehidă (R) 1209
 Formamidă (R) 1209
 3-Formilrifamicină SV 1229
Foeniculi aetheroleum 425
Foeniculi fructus 426
 Fosfat de calciu tribazic 188
 Fosfat de codeină 267, 1229
 Fosfinat de sodiu (R) 1212
 Fosfor roșu (R) 1209

Fosfowolframă de sodiu-soluție (R) 1209
Frangulae cortex 427
 Fruct de anason 135
 Fruct de anason dulce 426
 Fruct de chimen 214
 Fruct de ienupăr 564
Fructosum 428
 Fructoză 428
 Frunză de anghinare 334
 Frunză de degețel roșu 358
 Frunză de eucalipt 418
 Frunză de izmă bună 619
 Frunză de mătrăgună 151
 Frunză de albă mare 104
 Frunză și floare de păducel 325
 Fucsină bazică (R) 1209
 Fucsină-soluție (R) 1209
 Fucsină-soluție decolorată (R) 1209
 Furazolidonă 430, 1229
Furazolidonum (*) 430
 Furfural (R) 1209
 Fufuraldehidă (R) 1209
 Fufuraldehidă în alcool (R) 1209
 Furosemidă 432, 1229
Furosemidum (*) 432

G

Gelatina 434
Gelatina zinci oxydi 26
 Gelatină 434
Gentamini sulfas (**) 436, 23
Gentianae radix 437
 Gitoxină 1229
 Glibenclamidă 439, 1229
Glibenclamidum (*) 439
 Glicerină (R) 1209
 Glicerofosfat de calciu 184
 Glicerofosfat de sodiu 674
 Glicerol 447
 Glicerol (R) 1209
 Gluconat de calciu 182
Glucosum 441
 Glucoză 441
 Glucoză anhidră (R) 1209
 Glucoză monohidrat (R) 1209
 Glutamolactat de magneziu 599
 Glutetimidă 443, 1229
Glutethimidum (*) 443
Glyceryli trinitratis solutio concentrata 445, 23
Glycerolum (*) 446
Glycylamidum (*) 26
Gossypium depuratum 448
Gossypium depuratum mixtum 450
Granulata 453
 Granulate 453
 Greutatea unui litru de apă la diferite temperaturi (cântărit în aer) 27

Griseofulvină 455, 1228
Griseofulvinum (*) 455
Guaiac (R) 1209
 Guaiacol 456
Guaiacol (R) 1209
Guaiacolum 456
 Guaiacolsulfonat de potasiu 571
 Guaiacolsulfonat de potasiu (R) 1209
 Gualfenesină 458, 1229
Gualfenesinum (*) 458
Guanethidini sulfas (**) 459, 23
 Gudron de ienupăr 769
 Gumă arabică 460
 Gumă arabică (R) 1209
 Gumă arabică desenzimată 462
Gummi arabicum 460
Gummi arabicum desenzymatum 462

H

Helianthi oleum 464
Helianthi oleum neutralisatum 465
 Hemisuccinat de hidrocortizonă 475, 1229
 Hemoglobină (R) 1209
 Hemoglobină denaturată după Anson (R) 1209
 Heparină sodică 466
 Heparină sodică (R) 1209
 Heparină sodică din mucoasa intestinală 1228
 Heparină sodică din plămân 1228
Heparinum natrieum (*) 466
 n-Heptan (R) 1210
 Hexacianoferat (II) de potasiu (R) 1210
 Hexacianoferat (II) de potasiu 50 g/l (R) 1210
 Hexacianoferat (III) de potasiu (R) 1210
 Hexacianoferat (III) de potasiu 50 g/l (R) 1210
 Hexahidroxoantimonat (V) de potasiu (R) 1210
 Hexahidroxoantimonat (V) de potasiu-soluție (R) 1210
 Hexametilentetramină (R) 1213
 Hexamină (R) 1213
 n-Hexan (R) 1210
 Hexanitrocobaltat (III) de sodiu (R) 1210
 Hexanitrocobaltat (III) de sodiu-soluție (R) 1210
Hexestrolis diacetat (**) 467
 Hidroclorotiazidă 472, 1229
 Hidrocortizonă, 477, 1229
 Hidrogen (R) 1210
 Hidrogenocarbonat de potasiu (R) 1210
 Hidrogenocarbonat de potasiu 1229
 Hidrogenocarbonat de sodiu 676
 Hidrogenocarbonat de sodiu (R) 1210
 Hidrogenofosfat de dipotasiu (R) 1210
 Hidrogenofosfat de disodiu (pentru soluții-tampou) (R) 1210

Hidrogenofosfat de disodiu 372
 Hidrogenofosfat de disodiu (R) 1210
 Hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) 1210
 Hidrogenofosfat de disodiu anhidru (R) 1210
 Hidrogenoftalat de potasiu (R) 1210
 Hidrogenoftalat de potasiu 1229
 Hidrogenoftalat de potasiu 20 g/l (R) 1210
 Hidrogenomaleat de ergometrină 396, 1229
 Hidrogenomaleat de levomepromazină 385, 1229
 Hidrogenomaleat de metilergometrină 639, 1229
 Hidrogenomaleat de proclorperazină 791, 1230
 Hidrogenomaleat de prometazină 795, 1230
 Hidrogenoselenit de sodiu (R) 1210
 Hidrogenosulfat de potasiu (R) 1210
 Hidrogenosulfid de sodiu (R) 1211
 Hidrogenotartrat de norepinefrină 702
 Hidrogenotartrat de potasiu 573
 Hidrogenotartrat de potasiu (R) 1211
 Hidrolizat pancreatic de caseină (R) 1211
 Hidrolizat pancreatic de gelatină (R) 1211
 Hidrolizat peptic de țesut animal 1211
 Hidrolizat triptic de caseină 1211
 Hidrosulfid de sodiu (R) 1208
 p-Hidroxibenzoat de metil 641
 p-Hidroxibenzoat de n-propil 802
 Hidroxid de aluminiu 108
 Hidroxid de aluminiu (R) 1211
 Hidroxid de bariu (R) 1211
 Hidroxid de bariu-soluție (R) 1211
 Hidroxid de calciu (R) 1211
 Hidroxid de calciu-soluție (R) 1211
 Hidroxid de potasiu (R) 1211
 Hidroxid de potasiu 100 g/l (R) 1211
 Hidroxid de potasiu 100 g/l în alcool (R) 1211
 Hidroxid de sodiu (R) 1211
 Hidroxid de sodiu 300 g/l (R) 1211
 Hidroxid de sodiu 100 g/l (R) 1211
 Hidroxid de sodiu în amoniac (R) 1211
 Hidroxid de tetrametilamoniu concentrat (R) 1211
 Hidroxid de tetrametilamoniu în alcool (R) 1211
 Hipobromit de sodiu-soluție (R) 1211
 Hipoclorit de calciu (R) 1212
 Hipoclorit de calciu 100 g/l (R) 1212
 Hipoclorit de sodiu (R) 1212
 Hipofosfit de sodiu (R) 1212
 Hipofosfit de sodiu în acid clorhidric (R) 1212
 Hipofiză posterioară-pulbere 1228
Histamină hidroclohidum 469
 Hirtie de acetat de plumb (R) 1212
 Hirtie indicator pentru arsen (R) 1212
Hydrargyri oxycyanidum 26

Hydrargyri oxydum flavum 470
Hydrochlorothiazidum (*) 472
Hydrocortisoni acetat (**) 473
Hydrocortisoni hemisuccinas (**) 475
Hydrocortisonum (*) 477
Hydromorphonum hydrochloridum (**) 479
Hydroxyprogesteroni acetat (**) 481
Hydroxyprogesteroni caproas (**) 482
Hyoscyami folium 26
Hyperici herba 483

I

Ibuprofen 485, 1229
Ibuprofenum (*) 485, 1229
Iethammolum 487
 Identificarea proteinelor serice prin tehnica dublei difuziuni in gel 1101
Ihtiol 487
Iminodibenzil 1229
Imipramini hydrochloridum (**) 489
 Impurități hipotensive 1110
 Impurități pirogene 1112
 Impurități toxice 1115
 Indicatori 1188

- Albastru de bromfenol 1188
- Albastru de bromfenol-soluție 1188
- Albastru de bromfenol în alcool 1188
- Albastru de bromtimol 1188
- Albastru de bromtimol-soluție 1188
- Albastru de oracet B 1188
- Albastru de oracet B-soluție 1188
- Albastru de timol 1189
- Albastru de timol-soluție 1189
- Albastru de timol în dimetilformamidă 1189
- Albastru de timol în metanol 1189
- Amidon 1189
- Amidon-soluție 1189
- Azoviolet 1189
- Azoviolet în benzen 1189
- Clorhidrat de 1,10-fenantrolină 1189
- Cristal violet 1189
- Cristal violet în acid acetic anhidru 1189
- Cromat de potasiu 1189
- Cromat de potasiu-soluție 1189
- Eozină 1189
- Eozină-soluție 1189
- Eriocrom T 1190
- 4-Etoxicrisoidină 1190
- Fenolftaleină 1190
- Fenolftaleină-soluție 1190
- Ferroină-soluție 1190
- Galben de alizarină 1190
- Galben de alizarină-soluție 1190
- Galben de dimetil 1190
- Galben de dimetil în alcool 1190
- Galben de dimetil în alcool-soluție acidă 1190

— Galben de metanil 1190
 — Galben de metanil în dioxan 1190
 — Galben de metanil în metanol 1190
 — Galben de metanil-soluție 1190
 — Hirtie cu iodură de potasiu amidonată 1191
 — Hirtie de Curcuma 1191
 — Hirtie de turnesol roșie 1191
 — Hirtie de turnesol albastră 1191
 — Hirtie indicator universal 1191
 — Metalftaleină 1191
 — Metiloranj 1191
 — Metiloranj-soluție 1191
 — Murexid 1191
 — 1-Naftolbenzeină 1191
 — 1-Naftolbenzeină în acid acetic anhidru 1191
 — Nitrat de toriu (IV)-xilenoloranj-soluție 1192
 — Purpuriu de bromcrezol 1192
 — Purpuriu de bromcrezol-soluție 1192
 — Roșu de alizarină S 1192
 — Roșu de alizarină S-soluție 1192
 — Roșu de Congo 1192
 — Roșu de fenol 1192
 — Roșu de fenol-soluție 1192
 — Roșu de metil 1192
 — Roșu de metil în cloroform 1192
 — Roșu de metil-soluție 1192
 — Roșu de Sudan G 1192
 — Roșu de Sudan G în cloroform 1192
 — Sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 200 g/l 1192
 — Sulfat de amoniu-fer (III)-soluție acidă 2 g/l 1193
 — Timolftaleină 1193
 — Timolftaleină-soluție 1193
 — Tropeolină 00 1193
 — Tropeolină 00 în acid acetic anhidru 1193
 — Tropeolină 00-soluție 1193
 — Verde de bromcrezol 1193
 — Verde de bromcrezol-soluție 1193
 — Verde malachit 1193
 — Verde malachit în acid acetic anhidru 1193
 — Violet de pirocatehină
 — Violet de pirocatehină-soluție 1193
 — Xilenoloranj 1193
 Indice de aciditate 991
 Indice de amareală 1058
 Indice de ester 991
 Indice de hidroxil 992
 Indice de iod 993
 Indice de peroxid 994
 Indice de refracție 994
 Indice de saponificare 995
Indometacin 490, 1229
Indometacinum (*) 490
Infundibile dextrani 40 eum glucoso 493

Infundibile dextrani 70 eum glucoso 495
Infundibile dextrani 40 eum natrio chlorido 496
Infundibile dextrani 70 eum natrio chlorido 497
Infundibile fructosi 499
Infundibile glucosi 499
Infundibile kalii chloridi concentratum 15% 26
Infundibile kalii chloridi cum glucoso 26
Infundibile kalii et natrii chloridi 500
Infundibile mannitoli 501
Infundibile metronidazoli 502, 23
Infundibile natrii chloridi 504
Infundibile natrii chloridi composita 504
Infundibile natrii chloridi composita eum natrio lactato 505
Infundibile natrii chloridi cum glucoso 26
Infundibile natrii hydrogenocarbonatis 507
Infundibile natrii lactatis 508
Infundibile sorbitoli 508
Infundibile tmidazoli 509, 23
Infundibilia 492
Iniectabile acidi ascorbici 514
Iniectabile amitriptylini hydrochloridi 515
Iniectabile calci chloridi 516
Iniectabile coffeini et natrii benzoatis 516
Iniectabile deslanosidi 518
Iniectabile digoxini 520, 23
Iniectabile dinatrii hydrogenophosphatis [**P] 523
Iniectabile dopamini hydrochloridi 524, 23
Iniectabile doxepini hydrochloridi 525, 23
Iniectabile etamsylati 527, 23
Iniectabile furosemidi 527, 23
Iniectabile glucosi 528
Iniectabile glyceryli trinitratis 529, 23
Iniectabile heparini natriei 530
Iniectabile hydroxyprogesteroni caproatis 531
Iniectabile insulini 532
Iniectabile lidocaini hydrochloridi 532
Iniectabile magnesi sulfatis 533
Iniectabile methylergometrini hydrogenomaleatis 534, 23
Iniectabile natrii chloridi 536
Iniectabile natrii chromatis [⁵¹Cr] 536
Iniectabile natrii iodidi [¹²⁵I] 538, 23
Iniectabile natrii iodidi [¹³¹I] 539
Iniectabile natrii iodohipparati [¹³¹I] 540, 23
Iniectabile natrii pertechnetatis [^{99m}Tc] 542, 23
Iniectabile natrii roseli bengalensis [¹³¹I] 544, 23
Iniectabile oxytocini 546
Iniectabile papaverini hydrochloridi 546
Iniectabile pentoxifylini 547, 23
Iniectabile phenobarbitali 549
Iniectabile phytomenadioni 549
Iniectabile piracetami 550, 23

Iniectabile procaini hydrochloridi (10 mg/ml aut 40 mg/ml) 551
Iniectabile procaini hydrochloridi (80 mg/ml) 552
Iniectabile L-selena [⁷⁵Se] methionini 553, 23
Iniectabilia 510
Iniectio albumini seri humani 26
Iniectio atropini sulfatis 0,10% 26
Iniectio calcii chloridi 20% 26
Iniectio dipyrindamoli 0,50% 26
Iniectio lidocaini hydrochloridi 0,50% 26
Iniectio natrii iodidi 10% 26
Iniectio procaini hydrochloridi 2% 26
Insulină 1228
 Interval de distilare 1001
 Introducere 11
 Iod 554
Iod (R) 1212
Iod-iodurat-soluție (R) 1212
Iod-iodurat-soluție diluată (R) 1212
Iodat de potasiu (R) 1212
Iodat de potasiu 1229
Iodohipurat de sodiu 1229
Iodium 554
Iodură de mercur (II) (R) 1212
Iodură de potasiu 574
Iodură de potasiu (R) 1212
Iodură de potasiu-soluție (R) 1212
Iodură de potasiu și amidon-soluție (R) 1212
Iodură de potasiu și carbonat de sodiu-soluție (R) 1212
Iodură de sodiu 677
Ipecacuanhae radix 555
Isoniazidă 558, 1229
Isoniazidum (*) 558
Isoprenalini hydrochloridum (**) 560
Isosorbidi dinitras dilutum (*) 562, 23
Izoctan (R) 1224

J

Jalapae resina 26
Juniperi fructus 564

K

Kalii bromidum 565
Kalii carbonas 566
Kalii chloridum 567
Kalii et natrii tartaras 569
Kalii guaiacolsulfonas 571
Kalii hydrogenotartras 573
Kalii iodidum 574
Kalii permanganas 576
Kanamycini sulfas (**) 577
Kieselgel G (R) 1219
Kieselgel GF₂₅₄ (R) 1219
Kieselgel H (R) 1219

Kieselgel HF₂₅₄ (R) 1219
Kieselgur G (R) 1212
Kieselgur H (R) 1213

L

Lactat de calciu 186
Lactat de etacridină 408
Lactat de prenilamină 784, 1230
Lactobionat de eritromicină 403, 1228
Lactoză 836
Lactoză (R) 1213
Lanatosidum C (*) 580
Lanatozidă C 580, 1229
Lanatozidă B 1229
Lanolină anhidră 92
Lanolină hidratată 94
Laurilsulfat de sodiu 1229
Laurilsulfat de sodiu (R) 1213
Lavandulae aetheroleum 583
Levomepromazini hydrogenomaleas (**) 585
Lidocaini hydrochloridum (**) 587, 23
Lidocainum (*) 26
Linalol 1229
Linestrenol 594, 1229
Lini semen 589
Linimenta 26
Linimentum ammonii 26
Linimentum calcii 26
Liquiritiae radix 590
Lithii carbonas 593
Lycopodium sporae 26
Lynestrenolum (*) 594, 23

M

Macrogola 595
Macrogoli 595
Magenta (R) 1209
Magnesii glutamolatias 599, 23
Magnesii oxydum 600
Magnesii peroxydum 602
Magnesii stearas 604
Magnesii subcarbonas 605
Magnesii sulfas 607
Malvae flos 26
Maltoză (R) 1213
Manitol 608
D-Manitol (R) 1213
Mannitolum (*) 608
D-Manoză 1229
Maprotilini hydrochloridum (**) 610, 23
Mase atomice relative 1286
Maydis stigma 612, 23
Măriri și unități de măsură (SI) 1288, 24
Mătase de porumb 612
Mecliofenoxati hydrochloridum (**) 613
Medroxyprogesteroni acetat (**) 615
Menthae aetheroleum 617
Menthae folium 619

Mentholum 620
Mentol 620, 1229
Mepacrinii hydrochloridum (**) 622, 23
Meprobamat 624, 1229
Meprobamatum (*) 624
Mercur (R) 1213
Mercurtiolat de sodiu (R) 1213
Mertiolat de sodiu (R) 1213
Metabisulfid de sodiu (R) 1207
Metamizol sodic 626
Metamizolum natrium (**) 626
Metanol (R) 1213
Metanol absolut (R) 1213
Metansulfonat de bromocriptină 168, 1228
Metansulfonat de dihidroergotamină 369, 1229
Metaperiodat de sodiu (R) 1213
Metaperiodat de sodiu 1229
Metaperiodat de sodiu soluție (R) 1213
Metenamină 631
Metenamină (R) 1213
Metenamină 1229
Metformini hydrochloridum (*) 627
Methadoni hydrochloridum (**) 629, 23
Methenaminum (*) 631
Methioninum (*) 633
Methotrexatum (*) 635, 23
Methylecellulosum (*) 637
Methylchromonum (*) 26
Methylergometrini hydrogenomaleas (**) 639, 23
Methylis parahydroxybenzoas 641
Methylis salicylas 643
Methyltestosteronum (*) 644
Methylthioninii chloridum (*) 646
Meticillinum nairicum (**) 26
2-Metilfenol (R) 1205
Metilceluloză 637
Metilceluloză (R) 1213
Metiletlicetonă (R) 1213
N-Metil-N-nitrozotoluen-4-sulfonamidă (R) 1213
Metiltestosteronă 644, 1229
Metionină 633
Metoelopramidi hydrochloridum (**) 648
Metotrexat 635, 1229
Metoxietanol (R) 1213
2-Metoxifenol 1229
Metronidazol 650
Metronidazolom (*) 650, 1229
Millefolii flos 651
Mineralizarea halogenilor și a sulfului legați organic 1023
Miristat de izopropil (R) 1213
Molibdat de amoniu (R) 1213
Molibdat de amoniu în acid nitric (R) 1213
Molibdat de sodiu (R) 1213
Molibdofosfowolfram de sodiu soluție (R) 1213
Monobromnaftalină (R) 1214

Monografii — Monografii individuale pentru substanțe, produse vegetale și preparate farmaceutice și monografii generale pentru preparate farmaceutice (listă) 43
Monografii — Metode generale de analiză (listă) 977
Monografii și tabele noi introduse în FR X (listă) 23
Monografii și tabele din FR IX și Suplimente care nu mai figurează în FR X (listă) 25
Monooleat de polioxiutilen (20) sorbitan (R) 1218
Morphini hydrochloridum 652
Mucilag de carboximetilceluloză sodică 2% 655
Mucilag de gumă arabică 30% 657
Mucilag de metilceluloză 2% 658
Mucilag de tragacanta 2,5% 659
Mucilago carboxymethylcellulosi natrii 2% 655
Mucilago gummi arabici 30% 657
Mucilago gummi arabici diluats 26
Mucilago mathylecellulosi 2% 658
Mucilago tragacanthae 10% 26
Mucilago tragacanthae 2,5% 659, 23

N

Naftalen-1,3-dioli (R) 1214
Naftalină (R) 1214
1-Naftilamină (R) 1214
1-Naftilamină și acid sulfanilic-soluție (R) 1214
α-Naftilamină (R) 1214
1-Naftol (R) 1214
1-Naftol în alcool (R) 1214
1-Naftol în metanol (R) 1214
α-Naftol (R) 1214
2-Naftol (R) 1214
2-Naftol-soluție (R) 1214
β-Naftol (R) 1214
Naftorezorcinol (R) 1214
Naphazolini hydrochloridum (**) 660
Natrii aminosalicylas 662
Natrii benzoas 664
Natrii bromidum 665
Natrii cetylstearylsulfas 667
Natrii chloridum 668
Natrii citras 669
Natrii cyclamas 671
Natrii fluoridum 672
Natrii glycerophosphas 674
Natrii hydrogenocarbonas 676
Natrii indigosulfonas 26
Natrii iodidum 677
Natrii laurylsulfas 679
Natrii nitris 681
Natrii salicylas 682
Natrii sulfas 684
Natrii tetraboras 685, 23
Natrii thiosulfas 687
Neomycini sulfas (**) 688
Neostigmini bromidum (*) 690
Niaonii aetheroleum 692
Nicotinamidă 693, 1229
Nicotinamidum (*) 693
Nicotinat de xantiniol 969, 1230
Nifedipină 695
Nifedipinum (*) 695, 23
Nisip (R) 1214
Nistatină 708, 1228
Nitrat bazic de bismut 163
Nitrat bazic de bismut (R) 1214
Nitrat de amoniu (R) 1214
Nitrat de argint 138, 1229
Nitrat de argint (R) 1214
Nitrat de argint 20 g/l (R) 1214
Nitrat de argint amoniacal (R) 1215
Nitrat de bariu (R) 1214
Nitrat de bariu 50 g/l (R) 1214
Nitrat de bismut (R) 1214
Nitrat de cobalt (II) (R) 1214
Nitrat de cobalt (II) 50 g/l (R) 1215
Nitrat de cobalt (II) 50 g/l în metanol (R) 1215
Nitrat de cupru (II) (R) 1215
Nitrat de diamarginat (R) 1215
Nitrat de mercur (I) (R) 1215
Nitrat de mercur (II) (R) 1215
Nitrat de mercur (II) în acid nitric (R) 1215
Nitrat de pilocarpină 760
Nitrat de plumb (II) (R) 1215
Nitrat de plumb (II) 15 g/l (R) 1215
Nitrat de potasiu (R) 1215
Nitrat de potasiu 1229
Nitrat de sodiu (R) 1215
Nitrat de toriu (IV) (R) 1215
Nitrat de uraniu (R) 1215
Nitrat de uraniu-soluție (R) 1215
Nitrazepam 698, 1229
Nitrazepamum (*) 698
Nitrit de sodiu 681
Nitrit de sodiu (R) 1215
Nitrit de sodiu-soluție (R) 1215
4-Nitroanilină (R) 1215
4-Nitroanilină-soluție (R) 1215
p-Nitroanilină (R) 1215
Nitrobenzen (R) 1215
Nitrofurantoină 700
Nitrofurantoinum (*) 700
Nitrogen (R) 1215
Nitrometan (R) 1216
Nitroprusiat de sodiu (R) 1216
Norepinephrini hydrogenotartras (**) 702
Nortestosteroni phenylpropionas 26
Nortriptilini hydrochloridum (**) 704

Noseapini hydrochloridum (**) 706
Numărul de picături pe gram (la 20 °C)
pentru unele lichide și preparate farma-
ceutice lichide din FR X 1261
Nystatinum (*) 708

O

(p-tert-Octilfenoxi) polietoxietanol (R) 1216
Octoxinol (R) 1216
Oculoguttæ 709
Oculoguttæ argenti nitratis 1% 26
Oculoguttæ atropini sulfatis 1% 711
Oculoguttæ chloramphenicolii 0,50% 26
Oculoguttæ pilocarpini nitratis 2% 712
Oculoguttæ resoreinoli 1% 713
Oculoguttæ zinci sulfatis 0,25% 26
Oleat de sorbimacrogol 300 (R) 1218
Oleum jecoris 26
Oleum lini 26
Opiu 714
Opium 714
Opium concentratum 26
Opium pulveratum 716
Otoguttæ 716
Oxaciilină sodică 717, 1228
Oxacillinum natrium (**) 717
Oxalat de amoniu (R) 1216
Oxalat de amoniu 40 g/l (R) 1216
Oxid de arsen (III) (R) 1224
Oxid de calciu (R) 1216
Oxid de dinitrogen 374
Oxid de fosfor (V) (R) 1217
Oxid de magneziu 600
Oxid de magneziu (R) 1216
Oxid de vanadiu (V) (R) 1216
Oxid de vanadiu (V) în acid sulfuric (R) 1216
Oxid de zinc 972
Oxid galben de mercur 470
Oxid galben de mercur (R) 1216
Oxigen 719
Oxigen (R) 1216
Oxygenium 719
Oxytetracyclini hydrochloridum (**) 722, 23

P

Pancreatină 724
Pancreatină (R) 1216
Pancreatină-soluție alcalină (R) 1216
Pancreatinum 724
Papaverini hydrochloridum 726
Paracetamol 728, 1229
Paracetamolum (*) 728
Parafină (R) 1216
Parafină lichidă 730
Parafină lichidă (R) 1216
Paraffinum liquidum 730
Pelin 53
Pentacianonitrozilferat (II) de sodiu (R)
1216

Pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție
(R) 1216
Pentacianonitrozilferat (II) de sodiu-soluție
alcalină (R) 1216
Pentaerithrityl tetranitras dilutum (*) 731,
24
1-Pentanol (R) 1216
3, 5, 7, 2', 4'-Pentaoxiflavonă (R) 1216
3, 5, 7, 2', 4'-Pentaoxiflavonă în alcool (R)
1216
Pentifilină 733, 1229
Pentifyllinum (*) 733, 24
Pentoxid de difosfor (R) 1217
Pentoxid de divanadiu (R) 1217
Pentoxid de fosfor (R) 1217
Pentoxid de vanadiu (R) 1217
Pentoxid de vanadiu-soluție (R) 1217
Pentoxifilină 735, 1230
Pentoxifyllinum (*) 735, 24
Pepsină 737
Pepsină (R) 1217
Pepsină-soluție acidă (R) 1217
Pepsinum 737
Peptonă (R) 1217
Peptonă 1 g/l (R) 1217
Peptonă pancreatică (R) 1217
Perhidrol (R) 1217
Permanganat de potasiu 576
Permanganat de potasiu (R) 1217
Permanganat de potasiu 50 g/l (R) 1217
Permanganat de potasiu în acid fosforic
(R) 1217
Peroxid de hidrogen-soluție concentrată
(R) 1217
Peroxid de hidrogen-soluție diluată (R) 1217
Peroxid de magneziu 602
Peroxid de sodiu (R) 1217
Peroxodisulfat de amoniu (R) 1217
Persulfat de amoniu (R) 1217
Pethidini hydrochloridum (**) 738
Phenacetinum (*) 740
Phenazonum (*) 742
Phenazoni salicylas (**) 26
Pheniramini aminosalicylas (**) 743
Phenobarbitalum (*) 745
Phenobarbitalum natrium (**) 747
Phenoxyethylpenicillinum (*) 749
Phenylbutazonum (*) 751
Phenylhydrargyri boras (*) 752
Phenytolnum (*) 754
Phthalylsulfathiazolum (*) 26
Phyostigmini salicylas 756
Phytomenadionum (*) 758
Picături pentru nas 823
Picături pentru nas cu clorhidrat de nafa-
zolină 0,1% 824
Picături pentru ochi 709
Picături pentru ochi cu nitrat de pilocarpină
2% 712
Picături pentru ochi cu rezorcinol 1% 713

Picături pentru ochi cu sulfat de atropină
1% 711
Picături pentru ureche 716
Pierdere prin uscare 1016
Pilocarpini hydrochloridum 760
Pilocarpini nitrates 760
Pilulæ 26
Pini montanæ aetheroleum 762
Piperazină hexahidrat 764
Piperazini adipas (**) 763
Piperazinum hexahydricum (**) 764
Piracetam 766, 1230
Piracetamum (*) 766
Pirazinamidă 812, 1230
Piridină (R) 1217
Piridină anhidră (R) 1217
Pirocatehol (R) 1217
Pirogalol (R) 1217
Pirogalol 1230
Pirogalol-soluție slab alcalină (R) 1217
Pirostibat de potasiu (R) 1210
Pirosulfit de sodiu (R) 1207
Piroxicam 767
Piroxicamum (*) 767, 24
Pix eadi 769
Pix lithanthracis 26
Plumbi oxydum 26
Podofilină 770
Podophylli resina 770
Polarografie 1041
Polisorbat 80 773
Polisorbat 80 (R) 1218
Polisorbat 80-soluție (R) 1218
Polividonă 774
Polymyxini B sulfas (**) 771
Polysorbatum 80 773
Polividonum (*) 774
Prednisolonă 779, 1230
Prednisoloni acetates (**) 776
Prednisolonum (*) 779
Prednisonă 782, 1230
Prednisoni acetates (**) 780
Prednisonum (*) 782
Prefață 7
Prelevarea probelor pentru analiză 981
Prenylamini lactas (**) 784
Prepararea alcoolului de diferite concen-
trații prin amestecare de alcool și apă,
la 20 °C (în grame) 1255
Prepararea alcoolului de diferite concen-
trații prin amestecarea de alcool și apă,
la 20 °C (în mililitri) 1256
Preparate injectabile 510
Preparate perfuzabile 492
Prescurtări și simboluri 40
Prevederi generale 33
Primidonă 786, 1230
Primidonum (*) 786
Primulæ rhizoma eum radiebus 787
Proeasini hydrochloridum (**) 790

Prochlorperazini hydrogenomaleas (**) 791
Progesteronă 793, 1230
Progesteronum (*) 793
Promethazini hydrogenomaleas (**) 795
1-Propanol (R) 1218
2-Propanol (R) 1218
Propanthelini bromidum (*) 797
Propilenglicol 801
Propilenglicol (R) 1218
Propionat de eritromicină 404, 1228
Propionat de testosteronă 903, 1230
Propranololi hydrochloridum (**) 799, 1230
Propylenglycolum 801
Propylis parahydroxybenzoas 802
Proteinat de argint 139
Proteoză-peptonă (R) 1218
Pulbere alcalină 807
Pulbere de opiu 716
Pulbere de opiu și ipeca 810
Pulbere de piele (R) 1218
Pulbere laxativă efervescentă 809
Pulbere titrată de degețel roșu 360
Pulberi 804
Pulveres 804
Pulvis alcalinum 807
Pulvis effervescentes laxans 809
Pulvis Opii et Ipeacuanhæ 810
Punct de fierbere 996
Punct de picurare 997
Punct de solidificare 999
Punct de topire 1000
Putere rotatorie 989
Pyrazinamidum (*) 812
Pyridoxini hydrochloridum (**) 813
Pyritinoli dihydrochloridum (**) 815

R

Raportul dintre indicele de refracție și
conținutul în alcool al amestecurilor de
alcool și apă la 20° 27
Ratanhiæ radix 817, 24
Rădăcină de ciuboțica cucului 787
Rădăcină de ghințură 437
Rădăcină de ipeca 555
Rădăcină de lemn dulce 590
Rădăcină de nalbă mare 105
Rădăcină de odolean 964
Rădăcină de ratania 817
Rășină guaiac (R) 1209
Reactiv Bertrand (R) 1198
Reactiv cuproalcalin-iodat (R) 1220
Reactiv Denigés (R) 1220
Reactiv Ehrlich (R) 1207
Reactiv Fehling (R) 1220
Reactiv Folin (R) 1209
Reactiv Folin-Ciocalteu (R) 1218
Reactiv Folin-Ciocalteu diluat (R) 1218
Reactiv Hagaedorn-Jensen (R) 1218
Reactiv hipofosforos (R) 1212

Reactiv Jorisen (R) 1217
 Reactiv Mayer (R) 1223
 Reactiv Millon (R) 1215
 Reactiv Molisch (R) 1214
 Reactiv Morin (R) 1216
 Reactiv Nessler (R) 1224
 Reactiv Schiff (R) 1209
 Reactivi 1194
 Reineckat de amoniu (R) 1218
 Reineckat de amoniu-soluție (R) 1218
 Resazurină sodică (R) 1218
 Reserpinum (*) 818
 Resorcinolum 820
 Retinoli acetatis solutio oleosa (**) 822
 Rezerpină 818, 1230
 Reziuu prin calcinare 1018
 Rezorcinol 820
 Rezorcinol (R) 1218
 Rezorcinol in acid clorhidric (R) 1218
 Rhei rhizoma 26
 Rhinoguttae 823
 Rhinoguttae naphazolini hydrochloridi 0,1% 824
 Riboflavină 825, 1230
 Riboflavinum (*) 825
 Ribonucleinat de sodiu (R) 1218
 Ribonucleinat de sodiu-soluție (R) 1218
 Ricini oleum 827
 Rifampicină 828, 1228
 Rifampicinchinonă 1230
 Rifampicinum (*) 828
 Rostopască 223
 Roșu de ruteniu (R) 1219
 Roșu de ruteniu-soluție (R) 1219
 Roșu de Sudan G (R) 1219
 Roșu de Sudan G-glicerol (R) 1219
 Roșu de tetrazoliu (R) 1205
 Roz bengal sodic 1230
 Rutosidum (*) 830
 Rutozidă 830, 1230

S

Saccharinum 832
 Saccharum 834
 Saccharum lactis 836
 Salicilamidă 838
 Salicilat de fizostigmină 756, 1229
 Salicilat de metil 643
 Salicilat de sodiu 682
 Salicylamidum (*) 838
 Sapo kalinus 26
 Saponariae radix 26
 Saponină 1230
 Sare Reinecke (R) 1218
 Sămînță de in 589
 Sămînță de muștar negru 841
 Săruri biliare (R) 1219
 Scammoniae resina 26

Scoarță de crușin 427
 Seopolamini hydrobromidum 839
 Secale cornutum 26
 Separanda 1283
 Silicagel (R) 1219
 Silicagel anhidru (R) 1219
 Silicagel G (R) 1219
 Silicagel GF₂₅₄ (R) 1219
 Silicagel H (R) 1219
 Silicagel HF₂₅₄ (R) 1219
 Sinapis nigrae semen 841
 Sirop de balsam de Toiu 844
 Sirop de codeină 0,2% 846
 Sirop de mătrăgună 846
 Sirop simplu 848
 Siropuri 844
 Sirupi 844
 Sirupus aetheris 26
 Sirupus Aurantiorum 26
 Sirupus balsami tolutani 845
 Sirupus Belladonnae 846
 Sirupus chlorali hydratis 5% 26
 Sirupus Citri 26
 Sirupus codeini 0,2% 846
 Sirupus ferri chloridi oxydulati 5% 26
 Sirupus kali guajacolisulfonatis 6% 26
 Sirupus Opii 26
 Sirupus Opii dilutus 26
 Sirupus simplex 848
 Sodiu (R) 1219
 Solubilitate 984
 Solutio aetheris spiriuosa 25% 26
 Solutio aetherolei Menthae spiriuosa 5% 26
 Solutio aluminii acetico-tartarici 850
 Solutio ammonii acetatis 15% 852
 Solutio ammonii chloridi anisata 26
 Solutio ammonii hydroxydi diluta 26
 Solutio bromhexini hydrochloridi 0,2% 852
 Solutio calclii chloridi 50% 853
 Solutio calclii hydroxydi 0,15% 26
 Solutio camphorae spiriuosa 10% 854
 Solutio chloroformii 0,50% 26
 Solutio colophonii 45% 26
 Solutio conservans 26
 Solutio diglotoxini 0,1% 855
 Solutio digoxini 0,05% 857, 24
 Solutio effervesceas 859
 Solutio epinephrini 0,1% 860
 Solutio formaldehydi 861
 Solutio glyceryli trinitratis spiriuosa 1% 862
 Solutio hydrogenii peroxydi concentrata 864
 Solutio hydrogenii peroxydi diluta 26
 Solutio Iodi spiriuosa 866
 Solutio kali lactatis 25,6% 26
 Solutio magnesii citratis 867
 Solutio methylergometrini hydrogenomaleatis 0,025% 868, 24
 Solutio natrii Iodidi [¹³¹I] 870
 Solutio natrii lactatis 20% 26

Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2% 871
 Solutioes 849
 Solutioes extractivae aquosae 872
 Soluție alcoolică de camfor 10% 854
 Soluție alcoolică de iod iodurat 866
 Soluție alcoolică de trinitrat de gliceril 1% 862
 Soluție concentrată de peroxid de hidrogen 864
 Soluție concentrată de trinitrat de gliceril 445
 Soluție cupro-alcalină (R) 1220
 Soluție de acetat de amoniu 15% 852
 Soluție de acetotartrat de aluminiu 850
 Soluție de borat de fenilmercur 0,2% 871
 Soluție de citrat de magneziu 867
 Soluție de clorhidrat de bromhexin 0,2% 852
 Soluție de clorură de calciu 50% 853
 Soluție de digitoxină 0,1% 855
 Soluție de digoxină 0,05% 857
 Soluție de epinefrină 0,1% 860
 Soluție de formaldehidă 861
 Soluție de hidrogenomaleat de metilergometrină 0,025% 868
 Soluție de iodură [¹³¹I] de sodiu 870
 Soluție efervescentă 859
 Soluție injectabilă de acid ascorbic 514
 Soluție injectabilă de cafeină și benzoat de sodiu 516
 Soluție injectabilă de caproat de hidroxi-progesteronă 531
 Soluție injectabilă de clorhidrat de amitriptilină 515
 Soluție injectabilă de clorhidrat de dopamină 524
 Soluție injectabilă de clorhidrat de doxepină 525
 Soluție injectabilă de clorhidrat de lidocaină 532
 Soluție injectabilă de clorhidrat de papaverină 546
 Soluție injectabilă de clorhidrat de procaină 551
 Soluție injectabilă de clorhidrat de procaină 552
 Soluție injectabilă de clorură de calciu 516
 Soluție injectabilă de clorură de sodiu 536
 Soluție injectabilă de cromat [⁵¹Cr] de sodiu 536
 Soluție injectabilă de deslanozidă 518
 Soluție injectabilă de digoxină 520
 Soluție injectabilă de etamsilat 527
 Soluție injectabilă de fenobarbital 549
 Soluție injectabilă de fitomenadionă 549
 Soluție injectabilă de furosemidă 527
 Soluție injectabilă de glucoză 528
 Soluție injectabilă de heparină sodică 530
 Soluție injectabilă de hidrogenofosfat [³²P] de disodiu 523

Soluție injectabilă de hidrogenomaleat de metilergometrină 534
 Soluție injectabilă de insulină 532
 Soluție injectabilă de iodhipurat [¹³¹I] de sodiu 540
 Soluție injectabilă de iodură [¹²⁵I] de sodiu 538
 Soluție injectabilă de iodură [¹³¹I] de sodiu 539
 Soluție injectabilă de L-seleno [⁷⁵Se] metionină 553
 Soluție injectabilă de oxitocină 546
 Soluție injectabilă de pentoxifilină 547
 Soluție injectabilă de pertechetat [^{99m}Tc] de sodiu 542
 Soluție injectabilă de piracetam 550
 Soluție injectabilă de roz bengal [¹³¹I] sodic 544
 Soluție injectabilă de sulfat de magneziu 533
 Soluție injectabilă de trinitrat de gliceril 529
 Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu și clorură de sodiu 500
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 504
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă 504
 Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă cu lactat de sodiu 505
 Soluție perfuzabilă de dextran 40 cu clorură de sodiu 496
 Soluție perfuzabilă de dextran 70 cu clorură de sodiu 497
 Soluție perfuzabilă de dextran 40 cu glucoză 493
 Soluție injectabilă de dextran 70 cu glucoză 495
 Soluție perfuzabilă de fructoză 499
 Soluție perfuzabilă de glucoză 499
 Soluție perfuzabilă de hidrogenocarbonat de sodiu 507
 Soluție perfuzabilă de lactat de sodiu 508
 Soluție perfuzabilă de manitol 501
 Soluție perfuzabilă de metronidazol 502
 Soluție perfuzabilă de sorbitol 508
 Soluție perfuzabilă de tinidazol 509
 Soluție uleioasă de acetat de retinol 822
 Soluții 849
 Soluții extractive apoase 872
 Soluții volumetrice 1177
 — Acid clorhidric 1179
 — Acid percloric 1180
 — Acid sulfuric 1180
 — Bromat de potasiu 1181
 — Clorhidrat de papaverină 1181
 — Clorură de bariu 1181
 — Dicromat de potasiu 1181
 — Edetat disodic 1181
 — Hidroxid de potasiu 1182
 — Hidroxid de sodiu 1182
 — Iod 1183

- Iodat de potasiu 1183
- Laurilsulfat de sodiu 1183
- Metaperiodat de sodiu 1184
- Metoxid de sodiu 1184
- Nitrat de argint 1184
- Nitrat de bismut 1184
- Nitrat de toriu (IV) 1184
- Nitrit de sodiu 1185
- Permanganat de potasiu 1185
- Reactiv Karl Fischer 1185
- Sulfat de ceriu (IV) 1186
- Sulfacetamidă sodică 1186
- Sulfat de zinc 1186
- Tiocianat de amoniu 1187
- Tiosulfat de sodiu 1187
- Solvens pro oculo guttae* 26
- Sophorae flos* 26
- Sorbitol 874
- Sorbitolum** 874
- Sparteini sulfas** (**) 876
- Species pectorales* 26
- Spectrofotometrie 1035
- Spectrofotometrie de absorbție atomică 1039, 24
- Spectrofotometrie în infraroșu 1038
- Spectrofotometrie în ultraviolet și vizibil 1036
- Standarde 1227
- Stearat de magneziu 604
- Stearină 878
- Stearinum** 878
- Sterilizare 1071
- Streptomyceini sulfas** (**) 879
- Strontii bromidum** 882
- Strophantosisidum-g* 26
- Strychni semen* 26
- Strychnini sulfas* 26
- Subcarbonat de bismut (R) 1201
- Sublimat coroziv (R) 1204
- Subnitrat de bismut (R) 1214
- Substanțe nesaponificabile 996
- Succinat de cloramfenicol și de sodiu 233
- Sudan III (R) 1219
- Sulf precipitat 887
- Sulfacetamidă sodică (R) 1219
- Sulfadiazinum** (*) 26
- Sulfadimidinum** (*) 26
- Sulfafurazolum** (*) 26
- Sulfamat de amoniu (R) 1219
- Sulfamethoxazolum** (*) 883
- Sulfametoaxazol 883, 1230
- Sulfametoxidiazină 885, 1230
- Sulfametoxydiazinum** (*) 885
- Sulfaphenazolum** (*) 26
- Sulfat de aluminiu și de potasiu 107
- Sulfat de aluminiu 110
- Sulfat de amfetamină 112
- Sulfat de amoniu (R) 1219
- Sulfat de amoniu-fer (III) (R) 1219
- Sulfat de amoniu-fer (III) 10 g/l (R) 1219
- Sulfat de anilină (R) 1219
- Sulfat de anilină-soluție (R) 1219
- Sulfat de atropină 141, 1228
- Sulfat de bariu 149
- Sulfat de cadmiu (R) 1220
- Sulfat de calciu (R) 1220
- Sulfat de calciu-soluție saturată (R) 1219
- Sulfat de ceriu (IV) (R) 1220
- Sulfat de ceriu (IV) și amoniu (R) 1220
- Sulfat de chinidină 226
- Sulfat de chinină 230
- Sulfat de colistină 282, 1228
- Sulfat de cupru (II) (R) 1220
- Sulfat de cupru (II) 50 g/l (R) 1220
- Sulfat de cupru (II) și iodat de potasiu-soluție alcalină (R) 1220
- Sulfat de cupru (II) și tartrat de potasiu și sodiu-soluție (R) 1220
- Sulfat de dihidralazină 367
- Sulfat de fer (II) (R) 1220
- Sulfat de fer (II)-soluție (R) 1220
- Sulfat de fer (III) (R) 1220
- Sulfat de fer (III) în acid sulfuric (R) 1220
- Sulfat de gentamicină 436, 1228
- Sulfat de guanetidină 459, 1229
- Sulfat de kanamicină 577, 1228
- Sulfat de litiu (R) 1220
- Sulfat de magneziu 607
- Sulfat de magneziu (R) 1220
- Sulfat de magneziu 100 g/l (R) 1220
- Sulfat de mercur (II)-soluție (R) 1220
- Sulfat de neamină 1229
- Sulfat de neomicină 688, 1228
- Sulfat de polimixină B 771, 1228
- Sulfat de potasiu (R) 1220
- Sulfat de sodiu 684
- Sulfat de sodiu (R) 1220
- Sulfat de sodiu anhidru (R) 1220
- Sulfat de sparteină 876
- Sulfat de streptomycină 879, 1228
- Sulfat de zinc 973
- Sulfat de zinc (R) 1220
- Sulfathiazolum** (*) 26
- Sulfur praecipitatum** 887
- Sulfură de sodiu (R) 1220
- Sulfură de sodiu-soluție (R) 1220
- Șunătoare 483
- Supozitoare 889
- Supozitoare cu glicerol 891
- Supozitoare cu metronidazol 892
- Suppositoria** 889
- Suppositoria gliceroli** 891
- Suppositoria metronidazoli** 892, 24
- Suppositoria noramidopyrini methansulfonatis natrici** 0,30 g aut 1 g 26
- Suppositoria paracetamoli** 0,125 g aut 0,250 g 26
- Suspensii 893
- Suspensioes 893
- Suxamethonii chloridum** (*) 26

T

- Tabele 1231
- Tabele alcoolmetrice 1235
- Tabla de materii 5
- Talc 894
- Talc (R) 1221
- Taleum** 894
- Tamoxifenii citras** (**) 896, 24
- Tampon acetat pH 3,0 (R) 1221
- Tampon acetat pH 4,6 (R) 1221
- Tampon acetat pH 5,0 (R) 1221
- Tampon acetat cu edetat disodic (R) 1221
- Tampon acid aminoacetic-acid clorhidric pH 2,9 (R) 1221
- Tampon amoniacal pH 10,0 (R) 1221
- Tampon barbital pH 8,6 (R) 1221
- Tampon borat pH 7,5 (R) 1221
- Tampon borat pH 8,0 (R) 1221
- Tampon fosfat pH 4,0 (R) 1221
- Tampon fosfat pH 6,0 (R) 1221
- Tampon fosfat pH 6,8 (R) 1222
- Tampon fosfat pH 7,0 (R) 1222
- Tampon fosfat pH 7,4 (R) 1222
- Tampon fosfat pH 8,0 (R) 1222
- Tampon tris(hidroxiometil)aminometan-clorură de sodiu (R) 1222
- Tartrat de ergotamină 398, 1229
- Tartrat de potasiu și sodiu 569
- Tartrat de potasiu și sodiu (R) 1222
- Taurocolat de sodiu (R) 1222
- Taurocolat de sodiu 80 g/l (R) 1222
- Tela hydrophyla** 897
- Teobromină 909
- Teobromină sodică și salicilat de sodiu 911
- Teofilină 913
- Teofilină anhidră 1230
- Terpinhidrat 901
- Terpini hydras** 901
- Testosteroni phenylpropionas** (**) 902
- Testosteroni propionas** (**) 903
- Testosteronum** (*) 26
- Tetraborat de sodiu 685
- Tetraborat de sodiu (R) 1222
- Tetracilină 907
- Tetraclorură de carbon (R) 1222
- Tetraeyelini hydrochloridum** (**) 95
- Tetraeyellinum** (*) 907
- Tetrafenilborat de potasiu-soluție saturată (R) 1222
- Tetrafenilborat de sodiu (R) 1222
- Tetrafenilborat de sodiu 17 g/l (R) 1222
- Tetrahidrofuran (R) 1223
- Tetraiodobismutat (III) de potasiu-clorură de bariu pentru cromatografie (R) 1223
- Tetraiodobismutat (III) de potasiu pentru cromatografie (R) 1223
- Tetraiodobismutat (III) de potasiu-soluție (R) 1223
- Tetraiodobismutat (III) de potasiu și acid tartric-soluție (R) 1223
- Tetraiodomercurat (II) de potasiu (R) 1223
- Tetraiodomercurat (II) de potasiu-soluție alcalină (R) 1224
- Tetranitrat de pentaeritritil diluat 731
- Tetraoxalat de potasiu (R) 1224
- Tetratiocianotodiamincromat (III) de amoniu (R) 1218
- Tetratiocianatomercurat (II) de amoniu-soluție (R) 1224
- Theobrominum** 909
- Theobrominum natricum et natrii salicylas** 911
- Theophyllinum** 913
- Thiamini hydrochloridum** (**) 915
- Thymi herba** 917, 24
- Thymolum** 918
- Tifon hidrofil 897
- Tiliae flos** 919
- Timol 918
- Timol (R) 1224
- Tinetura Aeoniti** 923
- Tinetura antiholerina** 924
- Tinetura Aurantii pericarpis** 925
- Tinetura balsami tolutani** 926
- Tinetura Belladonnae** 927
- Tinctura Chinae** 26
- Tinctura Colae** 26
- Tinctura Digitalis** 26
- Tinetura Eucalypti** 928
- Tinetura Gentianae** 929
- Tinctura Ipecacuanhae** 26
- Tinetura Menthae** 931
- Tinetura Opii** 931
- Tinctura Primulae** 26
- Tinetura Ratanhiaae** 933, 24
- Tinctura Rhei** 26
- Tinctura Saponariae** 26
- Tinctura Strychni** 26
- Tinetura Valerianae** 934
- Tinctura Valerianae aetherea** 26
- Tineturae** 921
- Tinctură anticolerina 924
- Tinctură de balsam de Toiu 926
- Tinctură de coajă de portocale 925
- Tinctură de eucalipt 928
- Tinctură de ghințură 929
- Tinctură de guaiaic (R) 1224
- Tinctură de izmă bună 931
- Tinctură de mătrăgună 927
- Tinctură de odolean 934
- Tinctură de omag 923
- Tinctură de opiu 931
- Tinctură de ratania 933
- Tincturi 921
- Tinidazol 934, 1230
- Tinidazolum** (*) 934, 24
- Tiocianat de amoniu (R) 1224
- Tiocianat de amoniu 50 g/l (R) 1224

Tioglicolat de sodiu (R) 1224
 Tiosulfat de sodiu 687
 Tiosulfat de sodiu (R) 1224
 Tiouree (R) 1224
 L-Tirozină 1224
 Titlurile monografiilor și tabelelor din
 FR IX și Suplimentele care au fost modi-
 ficate în FR X (listă) 28
 Titrarea potențiometrică 1034
 α-Tocopheroli acetat (**) 936
 Tolazolini hydrochloridum (**) 939
 Tolbutamidă 940
 Tolbutamidum (*) 940
 Toluen (R) 1224
 o-Toluidină (R) 1224
 o-Toluidină-soluție (R) 1224
 Tosilat de butilbiguanidă 170, 1223
 Tragacanta 942
 Tragacanta (R) 1224
 Tragacantha 942
 Triamcinolonă acetoniid 943, 1230
 Triameinoloni acetoniidum [(**)] 943
 Tricresolum 26
 Tricrezol (R) 1224
 Trifluoperazini dihydrochloridum (**) 945
 Trihexyphenidyl hydrochloridum (**) 947
 Trimethoprimum (*) 948
 2, 2, 4-Trimetilpentan (R) 1224
 Trimetoprim 948, 1230
 Trioxid de aluminiu (R) 1224
 Trioxid de arsen (R) 1224
 Trioxid de arsen 1230
 Trioxid de diarsen (R) 1224
 Tripsină 950
 Tris(hidroximetil)aminometan (R) 1224
 Trypsinum 950
 Tuber de omag 91
 Tungstat de sodiu (R) 1225
 Tween 80 (R) 1218

U

Ulei de floarea-soarelui 464
 Ulei de floarea-soarelui neutralizat 465
 Ulei de floarea-soarelui neutralizat (R) 1225
 Ulei de ricin 827
 Ulei de terebentină (R) 1225
 Ulei volatil de anason 134
 Ulei volatil de anason dulce 425
 Ulei volatil de eucalipt 416
 Ulei volatil de izmă bună 617
 Ulei volatil de jneapăn 762
 Ulei volatil de lămie 254

Ulei volatil de levănțică 583
 Ulei volatil de Niaouli 692
 Ulei volatil de scorțifoară 253
 Uleiuri volatile 97
 Unguent cu acetat de hidrocortizonă 1%
 956
 Unguent cu clotrimazol 1% 953
 Unguent cu fenilbutazonă 4% 959
 Unguent cu glicerol 955
 Unguent cu macrogoli 957
 Unguent cu oxid de zinc 10% 960
 Unguent emulgator 954
 Unguent oftalmic cu clorhidrat de pilo-
 carpină 2% 958
 Unguent simplu 960
 Unguenta 951
 Unguenta ophtalmica 953, 24
 Unguente 951
 Unguente oftalmice 953
 Unguentum alcoholium ianae 26
 Unguentum alcoholium ianae aquosum 26
 Unguentum clotrimazoli 1% 953, 24
 Unguentum emulsificans 954
 Unguentum emulsificans aquosum 26
 Unguentum glyceroli 955
 Unguentum hydrargyri oxydi flavi 2% 26
 Unguentum hydrocortisoni acetatis 1% 956
 Unguentum maerogoli 957
 Unguentum ophtalmicum pilocarpini hydro-
 chloridi 2% 958
 Unguentum phenylbutazoni 4% 959
 Unguentum simplex 960
 Unguentum zinci oxydi 10% 960
 Unguentum zinci oxydi cum acido salicylico
 26
 Unt de cacao 175
 Urea 961
 Uree 961
 Uree (R) 1225
 Uretan 962
 Uretan (R) 1225, 1230
 Urethanum (*) 962

V

Valerianae rhizoma cum radicibus 964
 Vanadat de amoniu (R) 1225
 Vanilină (R) 1225
 Vanilină în acid clorhidric (R) 1225
 Vanilină în acid sulfuric (R) 1225
 Vanilină în alcool (R) 1225
 Vanilină-soluție (R) 1225
 Vaselină albă 966

Vaselinum album 966
 Vată de sticlă cu acetat de plumb (R) 1225
 Verbasci flos 26
 Vată hidrofilă 448
 Vată hidrofilă mixtă 450
 Venena 1285
 Verde de iod (R) 1225
 Verde de iod-soluție (R) 1225
 Vincamină 967, 1230
 Vincaminum (*) 967, 24
 Viscositate 1003
 Viscositatea absolută a apei în „centipoise“
 27
 Vitis idaeae folium 26

W

Wolframmat de sodiu (R) 1225

X

Xantini nicotinas (*) 969
 Xilen (R) 1225

Z

Zaharină 832
 Zahăr 834
 Zahăr (R) 1225
 Zinc (R) 1225
 Zinc chloridum 971
 Zinc oxydum 972
 Zinc sulfas 973

ERATA

Pag.	Rîndul	În loc de :	Se va citi :
79	1 de jos	$C_{11}H_{12}I_3NO$	$C_{11}H_{12}I_3NO_2$
184	formula de structură	inversată $\beta. \alpha$	$\alpha. \beta$
276	4 de jos	$M_r 399,4$	$M_r 399,4$
322	1 de jos	$(C_{12}H_{11}ClN_4O_5 \cdot HCl)$	$(C_{12}H_{11}ClN_4OS \cdot HCl)$
406	3 de sus	$M_{rr} 263,$	$M_r 263,3$
471	19 de sus	2 m	2 mi
480	19 de sus	shmpede	limpede
531	4 de jos	$C_{27}H_{40}O_7$	$C_{27}H_{40}O_4$
544	formula de structură	conține ionul Cl^- răsturnat	fără ionii Cl^-
589	15 de jos	ramule	granule
607	3 de sus	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$
669	1 de jos	$C_6H_6Na_3O_7 \cdot 2H_2O$	$C_6H_6Na_3O_7 \cdot 2H_2O$
703	4 și 5 de jos	0,03373 g $C_8H_{11}NO_3 \cdot$ $\cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$	0,03355 g $C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$
745	8 de jos	fără	fără miros.
745	13 de jos	$M_r 232,2$	$M_r 232,2$
749	6 de sus	4-itia-1-aza-	4-tia-1-aza-
757	8 de jos	acd-	acid
764	22 de sus	$C_2H_{10}N_2 \cdot C_4H_{10}O_4$	$C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$
792	6 de jos	dietila(mă miR)	dietilamină (R)
803	9 de jos	(IX.C.12).	(IX.C.13).
804	18 de sus	solid	solide
808	9 de jos	$(Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O)$	$(Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O)$
809	5 de jos	Hidrogenocarbonat de sodiu	Hidrogenocarbonat de sodiu
821	7 de jos	iosulfat de sodiu 0,1 mol/l	tiosulfat de sodiu 0,1 mol/l
822	13 de jos	acerat de retinol	acetat de retinol
828	13 de jos	acetat de stil	acetat de etil
914	1 de jos	$C_7H_6N_4O \cdot H_2O$	$C_7H_6N_4O_2 \cdot H_2O$
936	6 de jos	102,0%	102,0% $C_{31}H_{22}O_3$.
936	10 de jos	$C_{31}H_{15}O_3$	$C_{31}H_{22}O_3$
950	3 de jos	Ce 11 m(ut 2,0%.	Cel mult 12,0%.
956	7 de jos	$(C_{23}H_{32}O)$	$(C_{23}H_{32}O_4)$
990	13 și 14 de sus	capeet	capete
1003	2 de jos	$\eta_{rel} \approx t_2/t_1$	$\eta_{rel} \approx t_2/t_0$
1048	coloncifru	IX.C.17	IX.C.27
1138	5 de sus	Variante	Variante
1292	5 de jos	$10^{-6}/micro/u$	$10^{-6}/micro/\mu$

ISBN 973-39-0226-8

Redactor de carte: Farm. ANGELA GRASU
Tehnoredactor: PRIMAVERA CODREANU

Bun de tipar: 30.05.1993. Formatul: 16/70×100.
Hirtia: H. scris I A 70×100. Căli tipar: 82,25.

Tiparul executat la Imprimeria „ARDEALUL”
B-dul 22 Decembrie, Cluj-Napoca
Comanda: 338.

