



PHARMACOPEE INTERNATIONALE
TROISIEME EDITION
PHARMACOPOEA INTERNATIONALIS
EDITIO TERTIA

PROJET DE MONOGRAPHIES DE SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES, vol. 4

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
GENEVE
1988



Prière d'adresser toute observation concernant ce projet au Dr A. Mechkovski, OMS, service des Préparations pharmaceutiques, 1211 Genève 27, Suisse, dans les trois mois suivant la date de distribution du document.

Table des matières

	<u>Pages</u>
1. Introduction	1
2. Monographies	2
2.1 Liste des projets de monographies	2
2.2 Projets de monographies	2
Réactifs	40

1. Introduction

Le choix des monographies de la Pharmacopée internationale est déterminé par la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS, qui est périodiquement mise à jour. La plupart des substances de cette liste ont déjà fait l'objet de monographies dans les volumes 2 et 3 de la Pharmacopée internationale. De nouvelles substances, qui ont été ajoutées dans la cinquième Liste (TRS 770), figureront dans le volume 4. Les 26 projets de monographies ci-joints concernent des substances qui n'étaient pas traitées dans les volumes précédents.

Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir formuler vos observations en vous inspirant des "Directives pour la préparation et l'examen des monographies destinées à figurer dans la Pharmacopée internationale".¹

¹ Annexe 5, Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, vingt-neuvième rapport, TRS 704, 1984.

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other - without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

2. Monographies2.1 Liste des projets de monographies

Acidum amidotrizoicum	S.0149
Acidum iopanoicum	S.0910
Acidum iotroxicum	S.0933
Acidum lacticum	S.1101
Aluminii sulfas	S.0173
Calaminum	S.03132
Cisplatinum	S.03131
Dactinomycinum	S.0401
Homatropini methylbromidum	S.0824
Imipramini hydrochloridum	S.0902
Iohexolum	S.0911
Ketamini hydrochloridum	S.1003
Magnesii sulfatis heptahydras	S.1286
Medroxyprogesteroni acetat	S.1287
Megluminum	S.1289
Mercaptopurinum	S.1218
Natrii amidotrizoas	S.1856
Natrii hydroxydum	S.18126
Norethisteroni enantas	S.1339
Podophylli resina	S.1536
Propyliodonum	S.15108
Tamoxifeni citras	S.1971
Thiopentalum natricum	S.1951
Timololi maleas	S.1967
Vinblastini sulfas	S.2103
Insulinum	S.0921

2.2 Projets de monographies

ACIDUM AMIDOTRIZOICUM

Acide amidotrizoïque

Formule brute. $C_{11}H_9I_3N_2O_4$ (anhydre); $C_{11}H_9I_3N_2O_4 \cdot 2H_2O$ (dihydraté).

Masse moléculaire relative. 613,9 (anhydre); 649,9 (dihydraté).

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre cristalline blanche ou presque blanche; inodore.

Solubilité. Très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol -750 g/l TS; facilement soluble dans le diméthylformamide R; soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins; modérément soluble dans le méthanol R; pratiquement insoluble dans le chloroforme R et dans l'éther R.

Catégorie. Utilisé pour préparer le soluté injectable d'amidotrizoate de méglumine (produit de contraste radiologique).

Conservation. L'acide amidotrizoïque doit être conservé dans un récipient bien clos, à l'abri de la lumière.

Étiquetage. L'étiquette doit préciser s'il s'agit de la forme anhydre ou dihydratée.

NORMES

Norme générale. L'acide amidotrizoïque ne contient pas moins de 98,0 % ni plus de 102,0 % de $C_{11}H_9I_3N_2O_4$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

• On peut effectuer soit l'épreuve A seule, soit les épreuves B, C et D.

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). S'il s'agit du dihydrate, la substance doit être préalablement desséchée à 105°C pendant 4 heures. Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec l'acide amidotrizoïque RS ou au spectre de référence de l'acide amidotrizoïque.

B. Procédez comme il est indiqué dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83), en prenant du gel de silice R4 comme support et un mélange de 20 volumes de chloroforme R, 10 volumes de méthanol R et 2 volumes d'ammoniaque -260 g/l TS comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chacune des deux solutions suivantes dans du méthanol R contenant 0,8 g d'hydroxyde de sodium R par 1000 ml : A) 1,0 mg de substance à examiner par ml et B) 1,0 mg d'acide amidotrizoïque RS par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution B.

C. Chauffez environ 0,5 g dans un creuset approprié; des vapeurs violettes se dégagent.

D. Une prise d'essai d'environ 10 mg donne la réaction caractéristique des amines aromatiques primaires décrite dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 111); il se forme un précipité rouge violacé.

Métaux lourds. Mettez 10,0 g en suspension dans 10 ml d'eau et ajoutez petit à petit 1,5 ml d'hydroxyde de sodium ~400 g/l TS, en agitant. Après dissolution, ajustez le pH entre 7,0 et 7,5 avec de l'hydroxyde de sodium ~80 g/l TS ou de l'acide chlorhydrique ~70 g/l TS et complétez à 20 ml avec de l'eau. Prenez 2,0 ml de cette solution et déterminez la teneur en métaux lourds comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", en effectuant le dosage A (vol. 1, p. 119) (conservez le reste de la solution pour la recherche de l'iode et des iodures); pas plus de 20 µg/g.

Halogénures. Dissolvez 2,5 g dans un mélange de 20 ml d'eau et 2,5 ml d'ammoniaque ~100 g/l TS. Ajoutez 20 ml d'acide nitrique ~130 g/l TS, complétez à 100 ml avec de l'eau, laissez reposer 15 minutes en agitant de temps en temps et filtrez. Rejetez les 10 premiers ml de filtrat et procédez comme il est indiqué dans "Essai limite des chlorures" (vol. 1, p. 116) avec 25 ml de filtrat; la teneur en halogénures, exprimée en chlorures, ne dépasse pas 35 µg/g.

Iode et iodures. Introduisez 4,0 ml de la solution préparée ci-dessus pour l'essai des métaux lourds dans un tube à centrifuger de 50 ml, ajoutez 20 ml d'eau, 5 ml de toluène R et 5 ml d'acide sulfurique ~100 g/l TS. Agitez et centrifugez; la couche de toluène ne se colore pas en rouge. Ajouter 2 ml de nitrite de sodium 10 g/l TS, agitez vigoureusement et centrifugez. Traitez dans les mêmes conditions une solution témoin contenant 0,5 mg d'iode de potassium R dans 22 ml d'eau; s'il apparaît une coloration rouge dans la couche de toluène, elle n'est pas plus intense que la coloration obtenue avec la solution témoin 0,2 mg/g de I.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 105°C pendant 4 heures; l'acide amidotrizoïque anhydre ne perd pas plus de 10 mg/g et le dihydrate ne perd pas moins de 45 mg/g ni plus de 70 mg/g.

Amines aromatiques primaires. Dissolvez 0,20 g dans un mélange de 5 ml d'eau et 1 ml d'hydroxyde de sodium ~80 g/l TS. Ajoutez 4 ml de nitrite de sodium 10 g/l TS et 10 ml d'acide chlorhydrique 1 mol/l VS, agitez et laissez reposer 2 minutes. Ajoutez 5 ml de sulfamate d'ammonium 25 g/l TS, agitez vigoureusement, laissez reposer 1 minute, ajoutez 0,4 ml de naphthol-1 dans l'éthanol TS et 15 ml d'hydroxyde de sodium ~80 g/l TS et complétez à 50 ml avec de l'eau. Mesurez l'absorbance à 485 nm environ par rapport à un blanc préparé avec les mêmes réactifs dans les mêmes conditions; l'absorbance n'est pas supérieure à 0,15.

Dosage. Introduisez environ 0,3 g, pesé exactement, dans une fiole erlenmeyer de 125 ml et ajoutez 30 ml d'hydroxyde de sodium 50 g/l TS et 0,5 g de poudre de zinc R. Adaptez un réfrigérant à reflux et faites bouillir pendant 1 heure. Refroidissez la fiole à la température ambiante, rincez le réfrigérant avec 20 ml d'eau que vous recueillerez dans la fiole et filtrez le mélange. Rincez soigneusement la fiole et le filtre et ajoutez les eaux de rinçage au filtrat. Ajoutez 5 ml d'acide acétique glacial R et 1 ml d'ester éthylique de tétrabromophénolphtaléine TS et titrez avec du nitrate d'argent 0,05 mol/l VS jusqu'à ce que la couleur du précipité passe du jaune au vert. A 1 ml de nitrate d'argent 0,05 mol/l VS correspondent 10,23 mg de $C_{11}H_9I_3N_2O_4$.

ACIDUM IOPANOICUM

Acide iopanoïque

Formule brute. $C_{11}H_{12}I_3NO_2$

Masse moléculaire relative. 570,9

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre blanche ou légèrement jaunâtre; odeur faible caractéristique.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau; soluble dans l'éthanol ~750 g/l TS, le chloroforme R et l'acétone R. Soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

Catégorie. Produit de contraste radiologique.

Conservation. L'acide iopanoïque doit être conservé dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Renseignement complémentaire. L'acide iopanoïque s'altère progressivement à la lumière.

NORMES

Norme générale. L'acide iopanoïque ne contient pas moins de 97,0 % ni plus de 101,0 % de $C_{11}H_{12}I_3NO_2$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec l'acide iopanoïque RS ou au spectre de référence de l'acide iopanoïque.

B. Chauffez fortement environ 0,05 g dans un creuset approprié; des vapeurs violettes se dégagent.

C. L'acide iopanoïque fond vers 155°C en se décomposant.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner de la façon indiquée dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 3 (vol. 1, p. 119), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 20 µg/g.

Iodures. Dissolvez 0,80 g dans une quantité minimale d'hydroxyde de sodium 10 g/l TS, complétez à 10 ml avec de l'eau et ajoutez de l'acide nitrique ~130 g/l TS goutte à goutte jusqu'à ce que la précipitation soit complète, puis 3 ml en excès. Filtrerez et lavez le précipité avec 5 ml d'eau; ajoutez au filtrat 1 ml de peroxyde d'hydrogène ~330 g/l TS et 1 ml de chloroforme R et agitez. Préparez une solution témoin en traitant de la même façon 2 ml de solution étalon d'iodure 20 µg/ml I TS avec 3 ml d'acide nitrique ~130 g/l TS et une quantité d'eau suffisante pour obtenir un volume égal à celui de la solution à examiner. S'il apparaît une coloration violette dans la couche chloroformique, elle n'est pas plus intense que la coloration obtenue avec la solution témoin.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 105°C pendant 1 heure; la perte ne dépasse pas 10 mg/g.

Dosage. Introduisez environ 0,4 g, pesé exactement, dans une fiole erlenmeyer de 125 ml et ajoutez 30 ml d'hydroxyde de sodium 50 g/l TS et 0,5 g de poudre de zinc R. Adaptez un réfrigérant à reflux et faites bouillir pendant 30 minutes. Refroidissez la fiole à la température ambiante, rincez le réfrigérant avec 20 ml d'eau que vous recueillerez dans la fiole et filtrez le mélange. Rincez soigneusement la fiole et le filtre et ajoutez les eaux de rinçage au filtrat. Ajoutez 5 ml d'acide acétique glacial R et 1 ml d'ester éthylique de tétrabromophénolphtaléine TS et titrez avec du nitrate d'argent 0,05 mol/l VS jusqu'à ce que la couleur du précipité passe du jaune au vert. A 1 ml de nitrate d'argent 0,05 mol/l VS correspondent 9,516 mg de $C_{11}H_{12}I_3NO_2$.

ACIDUM IOTROXICUM

Acide iotroxique

Formule brute. $C_{22}H_{18}I_6N_2O_9$

Masse moléculaire relative. 1215,8

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre presque blanche.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau, le benzène R et l'éther R; facilement soluble dans la méthanol R et le diméthylformamide R; soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

Catégorie. Utilisé pour préparer l'iotroxate de méglumine (produit de contraste radiologique).

Conservation. L'acide iotroxique doit être conservé dans un récipient bien clos, à l'abri de la lumière.

NORMES

Norme générale. L'acide iotroxique ne contient pas moins de 98,0 % ni plus de 102,0 % de $C_{22}H_{18}I_6N_2O_9$, par rapport à la substance anhydre.

Epreuves d'identité

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec l'acide iotroxique RS ou au spectre de référence de l'acide iotroxique.

B. Chauffez environ 0,05 g avec 2 ml d'acide sulfurique -1760 g/l TS dans un creuset approprié. Des vapeurs violettes se dégagent.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 1 (vol. 1, p. 118), en prenant 1,0 g de substance et en y ajoutant 3,0 ml de méglumine 100 g/l TS; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 10 $\mu\text{g/g}$.

Halogénures. Dissolvez 10 g dans environ 30 ml de méglumine 100 g/l TS et titrez potentiométriquement avec du nitrate d'argent 0,001 mol/l VS. A 1 ml de nitrate d'argent 0,001 mol/l VS correspond 0,1269 mg de I; la teneur en halogénures, exprimée en iodures, n'est pas supérieure à 40 $\mu\text{g/g}$.

Solution en milieu alcalin. Dissolvez 5,0 g dans 5,0 ml d'hydroxyde de sodium -80 g/l TS et ajoutez 2,0 ml d'eau; la solution ne présente pas une coloration plus intense que la solution colorée témoin Yw2, lorsqu'on les compare comme il est indiqué dans "Coloration des liquides" (vol. 1, p. 50).

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Eau. Procédez comme il est indiqué dans "Dosage de l'eau par la méthode de Karl Fischer", méthode A (vol. 1, p. 135), en prenant environ 0,4 g de substance; la teneur en eau n'est pas inférieure à 10 mg/g ni supérieure à 30 mg/g.

Substances étrangères. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R6 comme support et un mélange de 62 volumes de chloroforme R, 32 volumes de méthanol R, 2 volumes d'acide formique anhydre R et 6 volumes d'eau comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 5 µl de chacune des deux solutions suivantes dans le méthanol R : A) 100 mg de substance à examiner par ml et B) 0,50 mg de substance à examiner par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher dans un courant d'air à la température ambiante et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que la tache obtenue avec la solution B.

Amines aromatiques primaires. Introduisez environ 1 g, pesé exactement, dans un ballon jaugé de 50 ml, dissolvez dans 2,5 ml d'hydroxyde de sodium 1 mol/l VS et ajoutez 12,5 ml d'eau (= solution A). Dissolvez 5,0 mg d'acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque RS, pesés exactement, dans 0,20 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 mol/l VS et complétez à 10,0 ml avec de l'eau. Introduisez 2,0 ml de cette solution dans un ballon jaugé de 50 ml, ajoutez 3,0 ml d'eau et 10,0 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 mol/l VS (= solution B). Préparez un blanc en introduisant successivement 5,0 ml d'eau et 10 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 mol/l VS dans un ballon jaugé de 50 ml. Note : Traitez simultanément les trois solutions ainsi préparées en respectant strictement le mode opératoire.

Ajoutez 25 ml de diméthylsulfoxyde R, bouchez le ballon et agitez pour mélanger. Laissez reposer à l'obscurité dans un bain de glace pendant 5 minutes. La suite des opérations devra se dérouler dans l'obscurité. Ajoutez 2,0 ml d'acide chlorhydrique -420 g/l TS en agitant, laissez reposer 5 minutes dans le bain de glace, puis ajoutez 2,0 ml de nitrite de sodium 20 g/l TS fraîchement préparé en agitant. Commencez à chronométrer la réaction à l'aide d'un chronomètre indiquant les secondes et laissez reposer dans le bain de glace pendant exactement 5 minutes. Ajoutez 1,0 ml d'acide sulfamique 80 g/l TS fraîchement préparé, recommencez à chronométrer et agitez jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de gaz. Laissez reposer dans le bain de glace pendant exactement 5 minutes. Ajoutez 2,0 ml de chlorhydrate de N-(naphtyl-1)éthylènediamine dans le propylène glycol TS fraîchement préparé, déclenchez le chronomètre, laissez reposer dans un bain-marie à 22-25°C pendant exactement 10 minutes, puis complétez au trait de jauge avec de l'eau. Mesurez immédiatement les absorbances des solutions A et B par rapport au blanc à 465 nm. L'absorbance de la solution A ne doit pas être supérieure à celle de la solution B.

Dosage. Procédez comme il est indiqué dans "Combustion dans l'oxygène en vase clos" (vol. 1, p. 124) en utilisant 3 à 5 mg de substance et en laissant reposer le liquide d'absorption après rinçage pendant 20 à 30 minutes. Titrez l'iode libéré avec du thiosulfate de sodium 0,02 mol/l VS. A 1 ml de thiosulfate de sodium 0,02 mol/l VS correspond 0,675 mg de $C_{22}H_{18}I_6N_2O_9$.

ACIDUM LACTICUM

Acide lactique

Composition. L'acide lactique est un mélange d'acide lactique, de ses produits de condensation et d'eau, l'équilibre entre les constituants dépendant de la concentration et de la température.

Formule brute. $C_3H_6O_3$

Masse moléculaire relative. 90,08

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Liquide caustique sirupeux, limpide, incolore ou légèrement jaune; inodore ou possédant une légère odeur caractéristique.

Miscibilité. Miscible avec l'eau, l'éthanol -750 g/l TS et l'éther R; pratiquement immiscible avec le chloroforme R.

Catégorie. Utilisé pour préparer la solution de lactate de sodium.

Conservation. L'acide lactique doit être conservé dans un récipient étanche.

Renseignements complémentaires. L'acide lactique décrit ci-dessus ne convient pas à l'administration parentérale (hémodialyse). L'acide lactique est généralement un mélange racémique (RS), mais l'isomère (+)-(S) peut prédominer. Il est hygroscopique.

NORMES

Norme générale. L'acide lactique ne contient pas moins de 88,0 % m/m ni plus de 92,0 % m/m de $C_3H_6O_3$.

Epreuves d'identité

A. Chauffez 5 gouttes à ébullition avec 5 ml de permanganate de potassium 10 g/l TS; la solution se décolore.

B. Un mélange de 1,0 ml d'acide lactique et de 9 ml d'eau présente une réaction acide au papier indicateur de pH R.

C. Densité relative, d_{20}^{20} - 1,20 - 1,21

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 1 (vol. 1, p. 118), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 10 $\mu\text{g/g}$.

Fer. Prenez 1,0 g de substance; la solution satisfait à l'"Essai limite du fer" (vol. 1, p. 121); pas plus de 40 $\mu\text{g/g}$.

Calcium. Dissolvez 5 g dans 42 ml d'hydroxyde de sodium 1 mol/l VS et complétez à 50 ml avec de l'eau distillée. Prélevez 5 ml et complétez à 15 ml avec de l'eau distillée (conservez le reste de la solution pour les épreuves ci-après).

A 0,2 ml de solution étalon de calcium 100 $\mu\text{g/ml}$ Ca dans l'éthanol TS ajoutez 1 ml d'oxalate d'ammonium 50 g/l TS et laissez reposer 1 minute. Ajoutez un mélange constitué de 1 ml d'acide acétique -60 g/l TS et de 15 ml de solution à examiner préparée précédemment. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin en utilisant 10 ml de solution étalon de calcium 10 $\mu\text{g/ml}$ TS et 5 ml d'eau. Laissez reposer les deux solutions pendant 15 minutes. Si une opalescence apparaît dans la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que l'opalescence de la solution témoin 200 $\mu\text{g/g}$.

Chlorures. Dissolvez 0,1 g dans 10 ml d'eau, acidifiez avec de l'acide nitrique -130 g/l TS et ajoutez quelques gouttes de nitrate d'argent 40 g/l TS; aucune opalescence n'apparaît immédiatement.

Sulfates. Prenez 25 ml de la solution préparée pour l'essai limite du calcium et procédez de la façon indiquée dans "Essai limite des sulfates" (vol. 1, p. 116); la teneur en sulfate n'est pas supérieure à 0,2 mg/g.

Sucres et autres substances réductrices. A 1 ml de la solution préparée pour l'essai limite du calcium, ajoutez 1 ml d'acide chlorhydrique 1 mol/l VS, portez à l'ébullition, refroidissez, ajoutez 1,5 ml d'hydroxyde de sodium 1 mol/l VS et 2 ml de tartrate cupro-potassique TS. Portez à l'ébullition; il ne se forme pas de précipité rouge ou verdâtre.

Acides gras volatils. Chauffez 5 g avec précaution à 50°C pendant 10 minutes dans une fiole à bouchon rodé; à l'ouverture de la fiole, aucune odeur désagréable rappelant celle des acides gras inférieurs n'est perceptible immédiatement.

Méthanol et esters méthyliques. Introduisez 2,0 g dans un ballon à fond rond et ajoutez 10 ml d'eau. Refroidissez dans de la glace, ajoutez avec précaution un mélange de 7,5 ml d'eau et de 22,5 ml d'hydroxyde de potassium 400 g/l TS, et continuez de refroidir dans la glace pendant 10 à 15 minutes. Adaptez un réfrigérant et distillez par entraînement à la vapeur. Recueillez le distillat dans une fiole jaugée de 10 ml contenant 1 ml d'éthanol -750 g/l TS jusqu'à ce que vous obteniez un volume de 9,5 ml au moins. Complétez à 10,0 ml avec de l'eau. A 1,0 ml de cette solution, ajoutez 5 ml de permanganate de potassium dans l'acide phosphorique TS et mélangez. Laissez reposer 15 minutes, ajoutez 2 ml d'acide oxalique dans l'acide sulfurique TS, agitez avec une baguette de verre jusqu'à ce que la solution devienne incolore, puis ajoutez 5 ml de fuschsine décolorée TS. Laissez reposer pendant deux heures. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé dans les mêmes conditions à partir de 1,0 ml d'une solution contenant 100 µg de méthanol R et 0,1 ml d'éthanol -750 g/l R par ml (500 µg/g de méthanol).

Acides citrique, oxalique, phosphorique et tartrique. A 1 g dissous dans 10 ml d'eau, ajoutez 40 ml d'hydroxyde de calcium TS et faites bouillir pendant deux minutes; la solution ne se trouble pas.

Substances insolubles dans l'éther. Dissolvez 1,0 g dans 25 ml d'éther R; la solution n'est pas plus opalescente que 25 ml d'éther R.

Couleur. L'acide lactique ne présente pas une coloration plus intense que la solution colorée témoin Yw2, lorsqu'on les compare comme il est indiqué dans "Coloration des liquides" (vol. 1, p. 50).

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Dosage. A 1 g, pesé exactement, ajoutez 10 ml d'eau et 20,0 ml d'hydroxyde de sodium 1 mol/l VS. Bouchez la fiole et laissez reposer pendant 30 minutes. Titrez avec de l'acide chlorhydrique 1 mol/l VS en prenant 0,5 ml de phénolphtaléine dans l'éthanol TS comme indicateur. A 1 ml d'hydroxyde de sodium 1 mol/l VS correspondent 90,1 mg de $C_3H_6O_3$.

ALUMINII SULFAS

Sulfate d'aluminium

Formule brute. $Al_2(SO_4)_3 \cdot nH_2O$.

Masse moléculaire relative. 342,1 (anhydre)

Nom chimique.

Description. Cristaux ou masses cristallines incolores, d'aspect lustré, ou poudre cristalline blanche; inodore.

Solubilité. Soluble dans l'eau froide; facilement soluble dans l'eau chaude; pratiquement insoluble dans l'éthanol -750 g/l TS.

Catégorie. Utilisé pour préparer la solution d'acétate d'aluminium; astringent.

Conservation. Le sulfate d'aluminium doit être conservé dans un récipient bien clos.

Renseignement complémentaire. Le sulfate d'aluminium contient une quantité variable d'eau de cristallisation.

NORMES

Norme générale. Le sulfate d'aluminium ne contient pas moins de 51,0 % ni plus de 59,0 % de $Al_2(SO_4)_3$.

Epreuves d'identité

A. Dissolvez 0,20 g dans 2 ml d'eau, ajoutez environ 0,5 ml d'acide chlorhydrique -70 g/l TS et environ 0,5 ml de thioacétamide TS; il ne se forme pas de précipité. Ajoutez goutte à goutte de l'hydroxyde de sodium -80 g/l TS; il se forme un précipité blanc gélatineux qui se dissout après addition d'un excès d'hydroxyde de sodium. Ajoutez petit à petit du chlorure d'ammonium 100 g/l TS; le précipité blanc gélatineux réapparaît.

B. Une solution à 0,10 g/ml donne la réaction A caractéristique des sulfates décrite dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 115).

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 1 (vol. 1, p. 118), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 50 µg/g.

Fer. Prenez 0,4 g; la solution satisfait à l'"Essai limite du fer" (vol. 1, p. 121); pas plus de 100 µg/g.

Métaux alcalins et alcalino-terreux. Dissolvez 1 g dans 100 ml d'eau, chauffez, ajoutez 0,1 ml de rouge de méthyle dans l'éthanol TS et suffisamment d'ammoniaque -100 g/l TS pour que la couleur de la solution vire au jaune. Complétez à 150 ml avec de l'eau, portez à l'ébullition et filtrez. Evaporez à sec au bain-marie 75 ml de filtrat et calcinez jusqu'à masse constante; pas plus de 2 mg de résidu (0,4 %).

Couleur et limpidité de la solution. Dissolvez 0,50 g dans 10 ml d'eau; la solution est incolore et, si elle présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus intense que l'opalescence témoin TS2.

pH. Le pH d'une solution à 20 mg/ml dans l'eau exempte de dioxyde de carbone R est compris entre 2,5 et 4,0.

Dosage. Dissolvez environ 0,5 g, pesé exactement, dans 20 ml d'eau et procédez de la façon indiquée dans "Titrages complexométriques" pour l'aluminium (vol. 1, p. 128). A 1 ml d'édétate de disodium 0,05 mol/l VS correspondent 8,554 mg de $Al_2(SO_4)_3$.

CALAMINUM

Calamine

Composition. La calamine est de l'oxyde de zinc contenant une faible proportion d'oxyde ferrique.

Description. Poudre fine amorphe, rose ou brun rougeâtre; inodore.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau; soluble avec effervescence dans les acides minéraux.

Catégorie. Utilisée pour préparer la lotion de calamine; antiprurigineux.

Conservation. La calamine doit être conservée dans un récipient bien clos.

Renseignement complémentaire. La calamine étant d'origine naturelle, il faut veiller à sa qualité microbiologique.

NORMES

Norme générale. La calamine ne contient pas moins de 98,0 % ni plus de 100,5 % de ZnO, par rapport à la substance calcinée.

Epreuves d'identité

A. Agitez 1 g avec 10 ml d'acide chlorhydrique -70 g/l TS et filtrez. A 5 ml de filtrat, ajoutez 0,3 ml d'hydroxyde de sodium -80 g/l TS; il se forme un précipité blanc. Ajoutez encore 2 ml d'hydroxyde de sodium -80 g/l TS; le précipité se dissout. Ajoutez 10 ml de chlorure d'ammonium 100 g/l TS; la solution reste limpide. Ajoutez 0,1 ml de sulfure de sodium TS; il se forme un précipité floconneux blanc.

B. A 1 g, ajoutez 10 ml d'acide chlorhydrique -70 g/l TS, portez à l'ébullition et filtrez. Ajoutez au filtrat quelques gouttes de thiocyanate d'ammonium 75 g/l TS; il apparaît une coloration rougeâtre.

Calcium ou magnésium. Faites digérer 1 g dans 25 ml d'acide chlorhydrique -70 g/l TS pendant 30 minutes et filtrez. Ajoutez de l'ammoniaque -100 g/l TS au filtrat jusqu'à ce que le précipité formé initialement se redissolve, puis 5 ml en excès. A 10 ml de cette solution, ajoutez 2 ml d'oxalate d'ammonium 25 g/l TS; il apparaît tout au plus un léger trouble. A une autre portion de 10 ml, ajoutez 2 ml d'hydrogénophosphate de disodium 100 g/l TS; il apparaît tout au plus un léger trouble.

Plomb. Dissolvez 2,0 g dans un mélange de 20 ml d'eau et de 5 ml d'acide acétique glacial R, filtrez et ajoutez 0,10 ml de chromate de potassium 100 g/l TS au filtrat; la solution reste limpide pendant 5 minutes.

Substances insolubles dans les acides. Dissolvez 2,0 g dans 50 ml d'acide chlorhydrique -70 g/l TS et filtrez. Lavez le résidu avec de l'eau et desséchez-le à 105°C jusqu'à masse constante; pas plus de 40 mg de résidu (2,0 %).

Substances alcalines. Faites digérer 1,0 g avec 20 ml d'eau au bain-marie pendant 15 minutes. Filtrez et ajoutez 2 gouttes de phénolphtaléine dans l'éthanol TS au filtrat; si une coloration rouge apparaît, il ne faut pas plus de 0,20 ml d'acide sulfurique 0,05 mol/l VS pour la faire disparaître.

Colorants solubles dans l'éthanol. Agitez 1,0 g avec 10 ml d'éthanol -710 g/l TS et filtrez; le filtrat est incolore.

Colorants solubles dans l'eau. Agitez 1,0 g avec 10 ml d'eau et filtrez; le filtrat est incolore.

Perte à l'incinération. Pesez 2 g et incinérez à 500°C jusqu'à masse constante; la perte ne dépasse pas 20 mg/g (conservez la substance fraîchement incinérée pour le dosage).

Dosage. A 1,5 g de substance récemment incinérée (voir perte à l'incinération), pesé exactement, ajoutez 50,0 ml d'acide sulfurique 0,5 mol/l VS, chauffez doucement jusqu'à ce que plus rien ne se dissolve et filtrez. Lavez le résidu à l'eau chaude jusqu'à ce que la dernière eau de lavage soit neutre au papier de tournesol R. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, ajoutez 2,5 g de chlorure d'ammonium R, refroidissez et titrez avec de l'hydroxyde de sodium 1 mol/l VS en présence d'orange de méthyle dans l'éthanol TS. A 1 ml d'acide sulfurique 0,5 mol/l VS correspondent 40,69 mg de ZnO.

CISPLATINUM

Cisplatine

Formule brute. $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$

Masse moléculaire relative. 300,0

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Cristaux blancs à jaunâtres ou poudre jaune.

Solubilité. Peu soluble dans l'eau; modérément soluble dans le diméthylformamide R; pratiquement insoluble dans le méthanol R et dans le chloroforme R.

Catégorie. Cytotoxique.

Conservation. Le cisplatine doit être conservé dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière, et à une température comprise entre 2 et 8°C.

Renseignements complémentaires. **AVERTISSEMENT** : Le cisplatine doit être manipulé avec précaution, en évitant tout contact avec la peau et toute inhalation de particules en suspension dans l'air. Lorsqu'il est chauffé, il noircit vers 270°C en se décomposant.

NORMES

Norme générale. Le cisplatine ne contient pas moins de 96,0 % ni plus de 102,0 % de $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$, par rapport à la substance anhydre.

Epreuves d'identité

- On peut effectuer soit les épreuves A et B, soit les épreuves B et C.
- A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec le cisplatine RS ou au spectre de référence du cisplatine.
- B. Reportez-vous à l'essai décrit à la rubrique "Substances apparentées". La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution B.
- C. Déposez 0,050 g dans une capsule en verre, ajoutez 2 ml d'hydroxyde de sodium ~80 g/l TS et évaporez à sec au bain-marie. Dissolvez le résidu dans un mélange de 0,5 ml d'acide nitrique ~1000 g/l TS et 1,5 ml d'acide chlorhydrique ~420 g/l TS et évaporez à nouveau à sec; le résidu est orange. Dissolvez-le dans 0,5 ml d'eau et ajoutez 0,5 ml de chlorure d'ammonium 100 g/l TS; il se forme un précipité jaune cristallin.

Limpidité et couleur de la solution. Dissolvez 25,0 mg dans 25,0 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R contenant 0,22 g de chlorure de sodium R; la solution est limpide et sa couleur n'est pas plus intense que celle de la solution colorée témoin Gn3, lorsqu'on les compare comme il est indiqué dans "Coloration des liquides" (vol. 1, p. 50). (Conservez la solution pour la détermination du pH.)

Eau. Procédez de la façon indiquée dans "Dosage de l'eau par la méthode de Karl Fischer", méthode A (vol. 1, p. 135), en prenant environ 0,5 g de substance; la teneur en eau n'est pas supérieure à 10 mg/g.

pH. Le pH de la solution ayant servi à l'épreuve "Limpidité et couleur de la solution", mesuré immédiatement après sa préparation, est compris entre 4,5 et 6,0.

Substances apparentées. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant de la cellulose R, préalablement activée par chauffage à 150°C comme support et un mélange de 1 volume d'eau et 9 volumes d'acétone R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 2,5 µl de chacune des 2 solutions suivantes dans un mélange à volumes égaux de diméthylformamide R et d'eau : A) 2,0 mg de substance à examiner par ml et B) 2,0 mg de cisplatine RS par ml. Déposez également 5 µl de chacune des 2 solutions suivantes dans le diméthylformamide R : C) 20 mg de substance à examiner par ml et D) 0,40 mg de substance à examiner par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher dans un courant d'air chaud, vaporisez avec du chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique TS et laissez sécher à nouveau. La solution C ne donne aucune tache au-dessous de la tache principale. Toute tache obtenue avec la solution C, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que la tache obtenue avec la solution D.

Absorbance dans l'ultraviolet. (Nettoyez toute la verrerie avant usage à l'aide d'un mélange de 3 volumes d'acide chlorhydrique -420 g/l TS et 1 volume d'acide nitrique -1000 g/l TS, rincez soigneusement à l'eau et séchez. Note : N'employez pas de dichromate pour le nettoyage ni d'acétone ou d'air comprimé pour le séchage. Protégez les solutions à examiner de la lumière et utilisez-les dans l'heure suivant leur préparation.) Introduisez environ 98,5 mg, pesés exactement, dans une fiole jaugée de 100 ml et complétez à 100 ml avec de l'acide chlorhydrique 0,1 mol/l VS. Agitez avec un barreau magnétique à grande vitesse pendant 5 minutes, ou bien placez la fiole dans un bain à ultrasons pendant 10 secondes ou jusqu'à ce que la substance soit complètement dissoute. Mesurez l'absorbance de la solution sous une épaisseur de 2 cm au maximum d'absorption voisin de 301 nm et au minimum voisin de 246 nm, en prenant de l'acide chlorhydrique 0,1 mol/l VS comme liquide de compensation. Le rapport entre l'absorbance maximale et l'absorbance minimale n'est pas inférieur à 4,5.

Argent. Déterminez la teneur en argent par spectrophotométrie d'absorption atomique (vol. 1, p. 45) à la longueur d'onde de 328 nm, en utilisant une lampe à cathode creuse d'argent, une flamme air-acétylène et une largeur de fente de 0,5 nm; comme solution de référence utilisez la solution étalon d'argent 5 µg/ml Ag TS. Pour préparer la solution à examiner, dissolvez 0,10 g dans 15 ml d'acide nitrique -1000 g/l TS en chauffant à 80°C et complétez à 25 ml avec de l'eau; pas plus de 250 µg/g d'Ag.

Dosage. Dissolvez environ 25 mg, pesés exactement, dans une quantité suffisante d'acide chlorhydrique -70 g/l TS pour obtenir 25 ml. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 25 ml avec le même solvant. Introduisez 5 ml dans une fiole jaugée de 25 ml et ajoutez 10 ml d'acide chlorhydrique -70 g/l TS. Introduisez 15 ml d'acide chlorhydrique -70 g/l TS dans une seconde fiole qui servira de blanc. Ajoutez 2,5 ml de chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique TS2 et complétez au trait de jauge avec de l'acide chlorhydrique -70 g/l TS. Mélangez et laissez reposer 30 minutes. Mesurez l'absorbance de la solution à examiner sous une épaisseur de 2 cm au maximum d'absorption voisin de 402 nm, en utilisant le blanc comme liquide de compensation. Calculez la quantité de Cl₂H₆N₂Pt présente dans la substance à examiner par comparaison avec du cisplatine RS examiné simultanément dans les mêmes conditions.

DACTINOMYCINUM

Dactinomycine

Formule brute. C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆

Masse moléculaire relative. 1255

Formule développée.

Nom chimique. Actinomycine D; CAS Reg. No. 50-76-0.

Description. Poudre cristalline rouge orangé à rouge.

Solubilité. Soluble dans l'eau à 10°C et peu soluble à 37°C; facilement soluble dans l'éthanol ~750 g/l TS et dans le méthanol R; très peu soluble dans l'éther R.

Catégorie. Cytotoxique.

Conservation. La dactinomycine doit être conservée dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Renseignements complémentaires. La dactinomycine est hygroscopique et elle est altérée par la lumière et la chaleur. **AVERTISSEMENT** : La dactinomycine doit être manipulée avec précaution, en évitant tout contact avec la peau et toute inhalation de particules en suspension dans l'air.

NORMES

Norme générale. La dactinomycine ne contient pas moins de 95,0 % ni plus de 103,0 % de $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

A. Le spectre d'absorption d'une solution à 25 µg/ml dans le méthanol R, observé entre 220 nm et 500 nm, présente 2 maximums vers 240 nm et 445 nm. L'absorbance d'une couche de 1 cm au maximum d'absorption de 445 nm est d'environ 0,83; le rapport entre l'absorbance à 240 nm et l'absorbance à 445 nm est compris entre 1,30 et 1,50.

B. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R4 comme support et un mélange de 4 volumes de butanol-1 R, deux volumes d'eau et un volume de méthanol R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chacune des deux solutions suivantes dans l'acétone R : A) 10 mg de substance à examiner par ml et B) 10 mg de dactinomycine RS par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution B.

C. Ajoutez environ 1 mg à une solution de 10 mg de paraformaldéhyde R dans 1 ml d'acide sulfurique -1760 g/l TS; il se développe une coloration rouge violacé.

Intervalle de fusion. 235-237°C.

Pouvoir rotatoire spécifique. Préparez une solution à 10 mg/ml dans le méthanol R et calculez le résultat par rapport à la substance desséchée; $[\alpha]_D^{20} - -292$ à -317° .

Cendres sulfuriques. Pas plus de 10 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 60°C sous pression réduite (ne dépassant pas 0,6 kPa ou environ 5 mm de mercure) pendant 3 heures; la perte ne dépasse pas 50 mg/g.

pH. Le pH d'une solution saturée est compris entre 5,5 et 7,0.

Dosage. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie liquide à haute performance" (vol. 3, p. 411) en prenant une colonne de 30 cm de long et de 3,9 mm de diamètre intérieur, garnie de particules poreuses de gel de silice ou de céramique de 5 à 10 µm de diamètre, dont la surface a été modifiée par des groupes octadécylsilyle chimiquement liés.

Pour préparer la phase mobile, mélangez 46 volumes d'acétonitrile R, 25 volumes d'acétate de sodium 0,04 mol/l VS et 25 volumes d'acide acétique 0,07 mol/l VS, filtrez sur un filtre à membrane (diamètre des pores égal ou inférieur à 1 µm) et dégazez le mélange de

solvants ainsi obtenu. (Note : vous devrez peut-être modifier la concentration d'acétonitrile pour obtenir un chromatogramme et un temps d'élution satisfaisants.)

Préparez immédiatement avant usage les solutions suivantes dans la phase mobile mentionnée ci-dessus et conservez-les à l'abri de la lumière :

- A) 1,20 mg de substance à examiner par ml, et
- B) 1,20 mg de dactinomycine RS par ml.

Opérez avec un débit d'environ 1,0 ml par minute. Utilisez comme détecteur un spectrophotomètre ultraviolet réglé à 254 nm environ.

Injectez trois échantillons de 20 µl de solution B pour déterminer la réponse par la mesure des pics. L'écart type relatif des trois mesures ne doit pas être supérieur à 1,0 %.

Injectez 20 µl de chacune des solutions A et B et mesurez les pics obtenus. (Le temps de rétention de la dactinomycine est d'environ 25 minutes.) Calculez le pourcentage de $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ à l'aide de la formule suivante : $0,25 \frac{M}{W} \left(\frac{A_1}{A_2} \right)$, dans laquelle M est la concentration de la solution de référence en mg/ml, W est la masse de la substance à examiner en mg, A_1 est l'aire du pic obtenu avec la substance à examiner et A_2 est l'aire du pic obtenu avec la substance de référence.

Pyrogènes. Effectuez l'épreuve décrite dans "Essai des pyrogènes" (vol. 1, p. 155) en injectant à chaque lapin, par kg de masse corporelle, 1 ml d'une solution à 0,2 mg/ml de substance à examiner dans l'eau stérile R.

HOMATROPINI METHYLBROMIDUM

Méthylbromure d'homatropine

Formule brute. $C_{17}H_{24}BrNO_3$

Masse moléculaire relative. 370,3

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre blanche cristalline, inodore.

Solubilité. Très soluble dans l'eau; facilement soluble dans l'éthanol ~750 g/l TS; pratiquement insoluble dans l'éther R et dans l'acétone R.

Catégorie. Mydriatique.

Conservation. Le méthylbromure d'homatropine doit être conservé dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Renseignement complémentaire. Le méthylbromure d'homatropine noircit à la lumière.

NORMES

Norme générale. Le méthylbromure d'homatropine ne contient pas moins de 98,5 % ni plus de 101,0 % de $C_{17}H_{24}BrNO_3$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

A. Dissolvez 10 mg dans 1 ml d'eau, ajoutez de l'ammoniaque ~100 g/l TS pour rendre la solution légèrement alcaline, et agitez avec 5 ml de chloroforme R. Evaporez la couche de chloroforme à sec au bain-marie et ajoutez 1,5 ml de chlorure mercurique dans l'éthanol TS

au résidu; il n'apparaît pas de coloration jaune ou rouge (différence avec l'homatropine, l'atropine et d'autres alcaloïdes des solanées).

B. Une solution à 20 mg/ml donne la réaction A caractéristique des bromures décrite dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 112).

C. Température de fusion, environ 190°C.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 2,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 105°C jusqu'à masse constante; la perte ne dépasse pas 10 mg/g.

pH. Le pH d'une solution à 10 mg/ml est compris entre 4,5 et 6,5.

Substances apparentées. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R5 comme support et un mélange de 6 volumes de propanol-1 R, 3 volumes d'eau, 2 volumes de méthanol R et 1 volume d'acide acétique glacial R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 5 µl de chacune des deux solutions suivantes dans un mélange de 9 volumes de méthanol R et 1 volume d'eau : A) 40 mg de substance à examiner par ml et B) 0,4 mg de substance à examiner par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et vaporisez-la d'abord avec de l'iodobismuthate de potassium TS2, puis avec du nitrite de sodium 50 g/l TS. Examinez le chromatogramme à la lumière du jour. Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que la tache obtenue avec la solution B.

Dosage. Dissolvez environ 0,7 g, pesé exactement, dans 50 ml d'acide acétique glacial R1 et ajoutez 10 ml d'acétate mercurique dans l'acide acétique TS. Titrez potentiométriquement avec de l'acide perchlorique 0,1 mol/l VS, de la façon indiquée dans "Titrages en milieu non aqueux", méthode A (vol. 1, p. 132). A 1 ml d'acide perchlorique 0,1 mol/l VS correspondent 37,03 mg de $C_{17}H_{24}BrNO_3$.

IMIPRAMINI HYDROCHLORIDUM

Chlorhydrate d'imipramine

Formule brute. $C_{19}H_{24}N_2.HCl$

Masse moléculaire relative. 316,9

Formule développée.

Nom chimique.

Autre dénomination utilisée. Imizine.

Description. Poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre; inodore ou presque inodore.

Solubilité. Facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol ~750 g/l TS et dans le chloroforme R; pratiquement insoluble dans l'éther R.

Catégorie. Psychotrope.

Conservation. Le chlorhydrate d'imipramine doit être conservé dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Renseignement complémentaire. Même à l'abri de la lumière, le chlorhydrate d'imipramine s'altère progressivement en atmosphère humide, la décomposition étant d'autant plus rapide que la température est plus élevée.

NORMES

Norme générale. Le chlorhydrate d'imipramine ne contient pas moins de 98,0 % ni plus de 102,0 % de $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

- A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec le chlorhydrate d'imipramine RS ou au spectre de référence du chlorhydrate d'imipramine.
- B. Dissolvez environ 2 mg dans 2,0 ml d'eau et ajoutez 2 ml d'acide nitrique -1000 g/l TS; il apparaît une intense coloration bleue.
- C. Dissolvez environ 0,05 g dans 3 ml d'eau et ajoutez 0,05 ml de quinquhydrone dans le méthanol TS; il ne se développe pas de coloration rouge dans les 15 minutes suivantes.
- D. Une solution à 0,05 g/ml donne la réaction B caractéristique des chlorures décrite dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 113).

Intervalle de fusion. 170 à 174°C, avec décomposition.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 3 (vol. 1, p. 119), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 20 µg/g.

Limpidité et couleur de la solution. Dissolvez rapidement 1,0 g dans 10 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R en agitant et en triturant la substance avec une baguette de verre; la solution est limpide (conservez une partie de cette solution pour la détermination du pH). Diluez immédiatement la solution avec un égal volume d'eau; elle ne présente pas une coloration plus intense que celle de la solution colorée témoin Yw2, lorsqu'on les compare comme il est indiqué dans "Coloration des liquides" (vol. 1, p. 50).

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 105°C jusqu'à masse constante; la perte ne dépasse pas 5,0 mg/g.

pH. Le pH de la solution ayant servi à l'épreuve "Limpidité et couleur de la solution", mesuré immédiatement après sa préparation, est compris entre 3,6 et 5,0.

Substances apparentées. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R1 comme support et un mélange de 5 volumes d'acide chlorhydrique -de 250 g/l TS, 5 volumes d'eau, 35 volumes d'acide acétique glacial R et 55 volumes d'acétate d'éthyle R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chacune des trois solutions suivantes préparées immédiatement avant usage dans le méthanol R : A) 25 mg de substance à examiner par ml, B) 0,05 mg de substance à examiner par ml et C) 0,05 mg d'iminodibenzyle R par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher pendant 5 minutes et vaporisez-la avec une solution de 0,5 g de dichromate de potassium R dissous dans 100 ml d'un mélange de 4 volumes d'eau et 1 volume d'acide sulfurique -1760 g/l TS. Examinez le chromatogramme immédiatement à la lumière du jour. Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale (de couleur bleue) et que la tache correspondant à l'iminodibenzyle (identifiée par comparaison avec la solution C) n'est pas plus intense que la tache obtenue avec la solution B. En outre, toute tache obtenue avec la solution A et correspondant à l'iminodibenzyle n'est pas plus intense que la tache obtenue avec la solution C.

Dosage. Dissolvez environ 0,3 g, pesé exactement, dans 80 ml d'acide acétique glacial R1, ajoutez 10 ml d'acétate mercurique dans l'acide acétique TS et titrez avec l'acide perchlorique 0,1 mol/l VS de la façon indiquée dans "Titrages en milieu non aqueux", méthode A (vol. 1, p. 132). A 1 ml d'acide perchlorique 0,1 mol/l VS correspondent 31,69 mg de $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$.

IOHEXOLUM

Iohexol

Formule brute. $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$

Masse moléculaire relative. 821,1

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre amorphe blanche à grisâtre.

Solubilité. Très soluble dans l'eau et dans le méthanol R; pratiquement insoluble dans le chloroforme R.

Catégorie. Produit de contraste radiologique.

Conservation. L'iohexol doit être conservé dans un récipient bien clos, à l'abri de la lumière.

Renseignement complémentaire. Intervalle de fusion, 177-187°C.

NORMES

Norme générale. L'iohexol ne contient pas moins de 98,5 % ni plus de 101,5 % de $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$, par rapport à la substance anhydre.

Epreuve d'identité

- . On peut effectuer soit l'épreuve A seule, soit les épreuves B, C et D.
- A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec l'iohexol RS ou au spectre de référence de l'iohexol.
- B. Le spectre d'absorption d'une solution à 10 µg/ml, observé entre 230 nm et 350 nm, présente un maximum voisin de 245 nm; l'absorbance d'une couche de 1 cm à cette longueur d'onde est d'environ 0,36.
- C. Reportez-vous à l'essai décrit à la rubrique "Substances apparentées". La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution B.
- D. Chauffez environ 0,05 g dans un creuset approprié; des vapeurs violettes se dégagent.

Aluminium. Dans quatre ampoules à décantier différentes, introduisez respectivement : 1,0 ml de solution témoin d'aluminium 10 µg/ml Al TS fraîchement préparée, 2,0 ml de cette même solution, 10 ml d'une solution à 0,5 g/ml de substance à examiner dans l'eau et 10 ml d'eau qui serviront de blanc. Dans chaque ampoule ajoutez 5 ml de solution tampon de chlorure d'ammonium, pH 10,5, TS, portez le volume à 25 ml avec de l'eau, ajoutez 5 ml d'hydroxy-8 quinoléine dans le chloroforme TS et agitez pendant 2 minutes. Laissez décantier et mesurez l'absorbance des phases organiques au maximum voisin de 395 nm en prenant comme liquide de compensation la phase organique de l'essai à blanc; la teneur en aluminium ne dépasse pas 4 µg/g.

Cuivre. Dans quatre ampoules à décantier différentes, introduisez respectivement : 0,20 ml de solution témoin de cuivre 10 µg/ml Cu TS fraîchement préparée, 1,0 ml de cette

même solution, 10 ml d'une solution à 0,5 g/ml de substance à examiner dans l'eau et 15 ml d'eau qui serviront de blanc. Dans chaque ampoule, ajoutez 1,0 ml de pyrrolidine-dithiocarbamate d'ammonium 10 g/l TS et 5 ml de solution tampon acétate, pH 4,5, TS, portez le volume à 25 ml avec de l'eau, ajoutez 5 ml d'isobutylméthylcétone R et agitez pendant deux minutes. Laissez décanter et mesurez l'absorbance des phases organiques au maximum voisin de 435 nm en prenant comme liquide de compensation la phase organique de l'essai à blanc; la teneur en cuivre n'est pas supérieure à 0,5 µg/g.

Halogénures. Dissolvez 5 g dans environ 20 ml d'eau et titrez avec du nitrate d'argent 0,001 mol/l VS. Déterminez le point final potentiométriquement à l'aide d'un système d'électrodes argent/chlorure d'argent. Recommencez l'opération sans la substance à examiner. A 1 ml de nitrate d'argent 0,001 mol/l VS correspond 0,1269 mg de I; la teneur en halogénures, exprimée en iodures, ne dépasse pas 20 µg/g.

Couleur de la solution. Dissolvez 6,47 g de substance dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir 10,0 ml de solution (tenez compte de la teneur en eau de la substance). La concentration de la solution est de 64,7 %, soit l'équivalent de 300 mg/ml de I. Filtrez sur filtre Millipore de porosité 0,22 µm et mesurez l'absorbance sous une épaisseur de 1 cm par rapport à l'eau à 400 nm, 420 nm et 450 nm. L'absorbance à ces trois longueurs d'onde n'est pas supérieure à 0,200, 0,050 et 0,025 respectivement.

Eau. Procédez comme il est indiqué dans "Dosage de l'eau par la méthode de Karl Fischer", méthode A (vol. 1, p. 135), en prenant environ 0,2 g de substance; la teneur en eau n'est pas supérieure à 50 mg/g.

Substances apparentées. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R6 comme support et un mélange de 50 volumes de butanol-1 R, 11 volumes d'acide acétique -300 g/l TS et 25 volumes d'eau comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chacune des quatre solutions suivantes dans le méthanol R : A) 10 mg de substance à examiner par ml, B) 10 mg d'iohexol RS par ml, C) 20 mg de substance à examiner par ml et D) 40 µg de substance à examiner par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). Toute tache obtenue avec la solution C, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que celle obtenue avec la solution D.

Amines aromatiques primaires

. Les solutions doivent être protégées de la lumière pendant toute la durée de l'épreuve.

Ajoutez 15 ml d'eau à 0,20 g de substance, mélangez pour dissoudre et laissez reposer dans un bain de glace pendant 5 minutes. Ajoutez 1,5 ml d'acide chlorhydrique -250 g/l TS et 2,0 ml de nitrite de sodium 10 g/l TS, mélangez et remplacez la fiole dans le bain de glace pendant exactement 4 minutes. Ajoutez 1,0 ml d'acide sulfamique 50 g/l TS et placez une nouvelle fois la fiole dans le bain de glace pendant exactement 1 minute, puis retirez-la, ajoutez 0,5 ml de chlorhydrate de N-(naphtyl-1)éthylènediamine dans le propylène glycol TS récemment préparé, mélangez et complétez à 25,0 ml avec de l'eau. Dans les 20 minutes qui suivent, mesurez l'absorbance sous une épaisseur de 5 cm au maximum d'absorption voisin de 495 nm; prenez comme liquide de compensation une solution préparée en traitant 15 ml d'eau de la même manière; l'absorbance n'est pas supérieure à 0,21.

Dosage. Procédez de la façon indiquée dans "Combustion dans l'oxygène en vase clos" (vol. 1, p. 124), mais en utilisant 5 à 10 mg de substance à examiner. Titrez l'iode libéré avec du thiosulfate de sodium 0,01 mol/l VS. A 1 ml de thiosulfate de sodium 0,01 ml/l VS correspond 0,456 mg de C₁₉H₂₆I₃N₃O₉.

KETAMINI HYDROCHLORIDUM

Chlorhydrate de kétamine

Formule brute. $C_{13}H_{16}ClNO, HCl$

Masse moléculaire relative. 274,2

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre blanche cristalline; odeur caractéristique.

Solubilité. Facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol R; soluble dans l'éthanol ~750 g/l TS; modérément soluble dans le chloroforme R; pratiquement insoluble dans l'éther R.

Catégorie. Anesthésique général.

Conservation. Le chlorhydrate de kétamine doit être conservé dans un récipient bien clos.

NORMES

Norme générale. Le chlorhydrate de kétamine ne contient pas moins de 98,5 % ni plus de 101,0 % de $C_{13}H_{16}ClNO, HCl$.

Epreuves d'identité

- On peut effectuer soit les épreuves A et D, soit les épreuves B, C et D.
- A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec le chlorhydrate de kétamine RS ou au spectre de référence du chlorhydrate de kétamine.
- B. Le spectre d'absorption d'une solution à 0,33 mg/ml dans l'acide chlorhydrique 0,1 mol/l VS, observé entre 230 nm et 350 nm, présente deux maximums voisins de 269 nm et 276 nm. Le rapport entre l'absorbance à 269 nm et l'absorbance à 276 nm est compris entre 1,10 et 1,22.
- C. Dissolvez 1 g dans 10 ml d'eau, ajoutez 1 ml d'acide sulfurique -100 g/l TS et 1 ml de reineckate d'ammonium 10 g/l TS; il se forme un précipité rouge clair.
- D. Une solution à 0,1 g/ml donne la réaction B caractéristique des chlorures décrite dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 113).

Intervalle de fusion. 258-261°C.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 1 (vol. 1, p. 118), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 20 µg/g.

Limpidité et couleur de la solution. Dissolvez 2,0 g dans 10 ml d'eau; la solution est limpide et incolore.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

pH. Le pH d'une solution à 0,10 g/ml est compris entre 3,5 et 4,1.

Substances apparentées. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R1 comme support et un mélange de 49 volumes de cyclohexane R et 1 volume d'isopropylamine R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 2 μ l de chacune des deux solutions suivantes dans le méthanol R : A) 50 mg de substance à examiner par ml et B) 0,25 mg de substance à examiner par ml. Laissez migrer la phase mobile sur une distance de 10 cm. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air, vaporisez-la uniformément avec du réactif de Dragendorff modifié TS, laissez sécher et vaporisez avec du peroxyde d'hydrogène -60 g/l TS. Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que la tache obtenue avec la solution B.

Dosage. Dissolvez environ 0,5 g, pesé exactement, dans 1 ml d'acide formique -1080 g/l TS et ajoutez 70 ml d'un mélange de 6 volumes d'anhydride acétique R et 1 volume d'acide acétique glacial R1. Ajoutez 10 ml d'acétate mercurique dans l'acide acétique TS et titrez potentiométriquement avec de l'acide perchlorique 0,1 mol/l VS, comme il est indiqué dans "Titration en milieu non aqueux", méthode A (vol. 1, p. 132). A 1 ml d'acide perchlorique 0,1 mol/l VS correspondent 27,42 mg de $C_{13}H_{16}ClNO, HCl$.

MAGNESII SULFATIS HEPTAHYDRAS

Sulfate de magnésium heptahydraté

Formule brute. $MgSO_4 \cdot 7H_2O$

Masse moléculaire relative. 246,5

Nom chimique.

Autre dénomination utilisée. Sel d'Epsom.

Description. Cristaux brillants incolores ou poudre cristalline blanche; inodore.

Solubilité. Facilement soluble dans l'eau; pratiquement insoluble dans l'éthanol -750 g/l TS.

Catégorie. Cathartique.

Conservation. Le sulfate de magnésium heptahydraté doit être conservé dans un récipient bien clos.

Renseignement complémentaire. Le sulfate de magnésium heptahydraté subit une efflorescence dans l'air chaud et sec.

NORMES

Norme générale. Le sulfate de magnésium heptahydraté ne contient pas moins de 99,0 % ni plus de 100,5 % de $MgSO_4$ par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

A. Dissolvez 10 mg dans 2 ml d'eau et ajoutez 1,0 ml d'ammoniaque -100 g/l TS; il se forme un précipité blanc qui se redissout après addition de 1,0 ml de chlorure d'ammonium 100 g/l TS. Ajoutez 1,0 ml d'hydrogénophosphate de disodium 40 g/l TS; il se forme un fin précipité blanc cristallin.

B. Une solution à 20 mg/ml donne la réaction A caractéristique des sulfates décrite dans "Epreuve générale d'identification" (vol. 1, p. 115).

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 1 (vol. 1, p. 118), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 10 µg/g.

Arsenic. Préparez une solution contenant 5,0 g dans 35 ml d'eau et procédez de la façon indiquée dans "Essai limite de l'arsenic" (vol. 1, p. 122); la teneur en arsenic n'est pas supérieure à 2 µg/g.

Chlorures. Dissolvez 0,85 g dans un mélange de 2 ml d'acide nitrique ~130 g/l TS et 20 ml d'eau, et procédez comme il est indiqué dans "Essai limite des chlorures" (vol. 1, p. 116); la teneur en chlorure n'est pas supérieure à 0,30 mg/g.

Fer. Prenez 2,0 g; la solution satisfait à l'"Essai limite du fer" (vol. 1, p. 121); pas plus de 20 µg/g.

Limpidité et couleur de la solution. Dissolvez 1,0 g dans 10 ml d'eau; la solution est limpide et incolore.

Perte à la dessiccation. Desséchez 0,5 g à 110-120°C pendant 1 heure, puis à 400°C jusqu'à masse constante; la perte n'est pas inférieure à 0,48 g/g ni supérieure à 0,52 g/g.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 1,0 g dans 10 ml d'eau et ajoutez 0,05 ml de rouge de phénol dans l'éthanol TS; il ne faut pas plus de 0,2 ml d'acide chlorhydrique 0,01 mol/l VS ou d'hydroxyde de sodium 0,01 mol/l VS pour atteindre le point de virage de l'indicateur (rose).

Dosage. Dissolvez environ 0,25 g, pesé exactement, dans 100 ml d'eau et procédez de la façon indiquée dans "Titrages complexométriques" pour le dosage du magnésium (vol. 1, p. 129). A 1 ml d'édétate de disodium 0,05 mol/l VS correspondent 6,018 mg de MgSO₄.

MEDROXYPROGESTERONI ACETAS

Acétate de médroxyprogestérone

Formule brute. C₂₄H₃₄O₄

Masse moléculaire relative. 386,5

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre cristalline blanche ou presque blanche; inodore ou presque inodore.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau; facilement soluble dans le chloroforme R; soluble dans l'acétone R et dans le dioxanne R; peu soluble dans l'éthanol ~750 g/l TS, dans le méthanol R et dans l'éther R.

Catégorie. Progestogène.

Conservation. L'acétate de médroxyprogestérone doit être conservé dans un récipient bien clos, à l'abri de la lumière.

NORMES

Norme générale. L'acétate de médroxyprogestérone ne contient pas moins de 97,0 % ni plus de 103,0 % de C₂₄H₃₄O₄, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

. On peut effectuer soit les épreuves A et D, soit les épreuves B, C et D.

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec l'acétate de médroxyprogestérone RS ou au spectre de référence de l'acétate de médroxyprogestérone.

B. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83); préparez deux plaques en utilisant du kieselguhr R1 comme support; imprégnez les plaques en les plongeant d'environ 5 mm dans un mélange de 1 volume de propylène glycol R et 9 volumes d'acétone R. Lorsque le solvant a atteint une hauteur d'au moins 16 cm, enlevez les plaques de la chambre à chromatographie et laissez-les reposer à la température ambiante jusqu'à évaporation complète du solvant. Procédez à la chromatographie dans la même direction que l'imprégnation dans les deux heures suivant la préparation des plaques. Prenez un mélange à volumes égaux de cyclohexane R et d'éther de pétrole R1 comme phase mobile. Conservez une plaque pour la recherche des substances apparentées. Déposez séparément sur l'autre plaque 2 µl de chacune des trois solutions suivantes dans un mélange de 9 volumes de chloroforme R et 1 volume de méthanol R : A) 2,5 mg de substance à examiner par ml, B) 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone RS par ml et C) un mélange à volumes égaux des solutions A et B. Laissez migrer la phase mobile sur une distance de 15 cm. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air jusqu'à évaporation complète des solvants, chauffez-la à 120°C pendant 15 minutes et pulvérisez la plaque chaude avec de l'acide sulfurique dans l'éthanol TS. Chauffez encore à 120°C pendant 10 minutes, laissez refroidir et examinez le chromatogramme à la lumière du jour ou en lumière ultraviolette (365 nm). La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution B. La solution C donne une seule tache.

C. Température de fusion, environ 204°C.

D. Une prise d'essai de 20 mg donne la réaction caractéristique des groupes acétyle décrite dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 111).

Pouvoir rotatoire spécifique. Préparez une solution à 10 mg/ml dans le dioxanne R;

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$ - +45 à +51°.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 105°C pendant 3 heures; la perte n'est pas supérieure à 10 mg/g.

Substances apparentées. Sur la deuxième plaque préparée pour l'épreuve d'identité, déposez séparément 5 µl de chacune des 3 solutions suivantes dans le chloroforme R : A) 5,0 mg de substance à examiner par ml, B) 0,15 mg de substance à examiner par ml, et C) 0,050 mg de substance à examiner par ml. Prenez la même phase mobile que pour l'épreuve d'identité. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air jusqu'à évaporation complète des solvants, chauffez-la à 120°C pendant 30 minutes et pulvérisez-la avec de l'acide toluène-4 sulfonique dans l'éthanol TS. Chauffez de nouveau à 120°C pendant 10 minutes, exposez la plaque à des vapeurs d'iode pendant 10 minutes et examinez le chromatogramme. Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que celle obtenue avec la solution B. Une seule tache secondaire peut être plus intense que celle obtenue avec la solution C.

Dosage. Dissolvez environ 0,1 g, pesé exactement, dans une quantité suffisante d'éthanol -750 g/l TS pour obtenir 100 ml; prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 100 ml avec le même solvant. Mesurez l'absorbance de la solution diluée sous une épaisseur de 1 cm au maximum d'absorption voisin de 241 nm et calculez la teneur en C₂₄H₃₄O₄ en prenant 42,6 pour valeur de l'absorptivité ($A_{1\text{ cm}}^1 \times 426$).

MEGLUMINUM

Méglumine

Formule brute. $C_7H_{17}NO_5$

Masse moléculaire relative. 195,2

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre cristalline blanche ou presque blanche; inodore ou presque inodore.

Solubilité. Facilement soluble dans l'eau; peu soluble dans l'éthanol -750 g/l TS; pratiquement insoluble dans le chloroforme R et dans l'éther R.

Catégorie. Utilisée pour préparer la solution injectable d'amidotrizoate de méglumine (produit de contraste radiologique).

Conservation. La méglumine doit être conservée dans un récipient bien clos.

NORMES

Norme générale. La méglumine ne contient pas moins de 99,0 % ni plus de 100,5 % de $C_7H_{17}NO_5$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

A. A 5 ml d'eau, ajoutez 0,5 ml de paraldehyde R et 0,5 ml d'acide sulfurique -190 g/l TS. Agitez et chauffez avec précaution jusqu'à ce que la solution se trouble puis laissez refroidir pendant 15 minutes. A 1 ml de cette solution, ajoutez 0,2 ml d'une solution récemment préparée de nitroprusside de sodium R à 0,10 g/ml, puis 50 mg de substance à examiner et 2 ml d'une solution de tétraborate de sodium R à 50 mg/ml; une coloration bleue se développe lentement et s'intensifie avec le temps.

B. Dissolvez 0,2 g dans 2 ml d'eau, ajoutez 0,05 ml de rouge de méthyle dans l'éthanol TS et neutralisez avec de l'acide sulfurique 0,25 mol/l VS. Ajoutez 1,0 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 mol/l VS et 1,0 g d'acide borique R; la solution est acide.

Intervalle de fusion. 128-131°C.

Pouvoir rotatoire spécifique. Préparez une solution à 0,10 g/ml;

$[\alpha]_D^{20} - 15,7$ à $-17,3$.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner de la façon indiquée dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 1 (vol. 1, p. 118), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 20 µg/g.

Sucres réducteurs. Dissolvez 0,25 g dans 5 ml d'eau, ajoutez 5 ml de tartrate cupro-potassique TS et portez à l'ébullition pendant deux minutes; il ne se forme pas de précipité rouge-brun.

Limpidité et couleur de la solution. Dissolvez 1,0 g dans 10 ml d'eau; la solution est limpide et incolore.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Ferte à la dessiccation. Desséchez jusqu'à masse constante à 105°C; la perte ne dépasse pas 10 mg/g.

Dosage. Dissolvez environ 0,5 g, pesé exactement, dans 40 ml d'eau et titrez avec de l'acide chlorhydrique 0,1 mol/l VS en présence de rouge de méthyle dans l'éthanol TS. A 1 ml d'acide chlorhydrique 0,1 mol/l VS correspondent 19,52 mg de $C_7H_7NO_5$.

MERCAPTOPURINUM

Mercaptopurine

Formule brute. $C_5H_4N_4S.H_2O$

Masse moléculaire relative. 170,2

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre cristalline jaune.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther R; peu soluble dans l'éthanol -750 g/l TS; soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

Catégorie. Cytotoxique.

Conservation. La mercaptopurine doit être conservée dans un récipient bien clos, à l'abri de la lumière.

Renseignements complémentaires. **AVERTISSEMENT** : La mercaptopurine doit être manipulée avec précaution en évitant tout contact avec la peau et toute inhalation de particules en suspension dans l'air. Elle fond au-dessus de 308°C en se décomposant.

NORMES

Norme générale. La mercaptopurine ne contient pas moins de 97,0 % ni plus de 102,0 % de $C_5H_4N_4S$, par rapport à la substance anhydre.

Epreuves d'identité

A. Dissolvez 20 mg dans 5 ml de diméthylsulfoxyde R et complétez à 100 ml avec de l'acide chlorhydrique 0,1 mol/l VS. Prélevez 5 ml de cette solution et complétez à 200 ml avec le même solvant. Le spectre d'absorption de la solution diluée, observé entre 230 nm et 350 nm, présente un maximum voisin de 325 nm.

B. Dissolvez 20 mg dans 20 ml d'éthanol -750 g/l TS chaud et ajoutez 1 ml d'une solution saturée d'acétate mercurique R dans l'éthanol -750 g/l TS; il se forme un précipité blanc.

C. Dissolvez 20 mg dans 20 ml d'éthanol -750 g/l TS chaud et ajoutez 1 ml d'une solution à 10 mg/ml d'acétate de plomb R dans l'éthanol -750 g/l TS; il se forme un précipité jaune.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 3 (vol. 1, p. 119), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 20 µg/g.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Eau. Procédez comme il est indiqué dans "Dosage de l'eau par la méthode de Karl Fischer", méthode A (vol. 1, p. 135), en prenant environ 0,15 g de substance; la teneur en eau n'est pas inférieure à 100 mg/g ni supérieure à 120 mg/g.

Hypoxanthine. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83), en prenant du gel de silice R4 comme support et un mélange de 90 volumes d'acétone R, 7 volumes d'eau et 3 volumes d'ammoniaque -260 g/l TS comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 5 µl de chacune des deux solutions préparées comme suit : A) dissolvez 0,050 g de substance à examiner dans 1 ml de diméthylsulfoxyde R et complétez à 10 ml avec du méthanol R, B) dissolvez 10 mg d'hypoxanthine R dans 10 ml de diméthylsulfoxyde R et complétez à 100 ml avec du méthanol R. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que celle obtenue avec la solution B.

Dosage. Dissolvez environ 0,3 g, pesé exactement, dans 80 ml de diméthylformamide R, ajoutez 5 gouttes de bleu de thymol dans le diméthylformamide TS et titrez avec du méthoxyde de sodium 0,1 mol/l VS, comme il est indiqué dans "Titration en milieu non aqueux", méthode B (vol. 1, p. 133), jusqu'à virage au bleu de l'indicateur. A 1 ml de méthoxyde de sodium 0,1 mol/l VS correspondent 15,22 mg de $C_5H_4N_4S$.

NATRII AMIDOTRIZOAS

Amidotrizoate de sodium

Formule brute. $C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$

Masse moléculaire relative. 635,9

Formule développée.

Nom chimique.

Autre dénomination utilisée. Diatrizoate de sodium.

Description. Poudre blanche; inodore ou presque inodore.

Solubilité. Facilement soluble dans l'eau; peu soluble dans l'éthanol -750 g/l TS; pratiquement insoluble dans l'acétone R et dans l'éther R.

Catégorie. Produit de contraste radiologique.

Conservation. L'amidotrizoate de sodium doit être conservé dans un récipient bien clos, à l'abri de la lumière.

NORMES

Norme générale. L'amidotrizoate de sodium ne contient pas moins de 98,0 % ni plus de 102,0 % de $C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$, par rapport à la substance anhydre.

Epreuves d'identité

. On peut effectuer soit les épreuves A et E, soit les épreuves B, C, D et E.

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec l'amidotrizoate de sodium RS ou au spectre de référence de l'amidotrizoate de sodium.

B. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R4 comme support et un mélange de 20 volumes de chloroforme R, 10 volumes de méthanol R et 2 volumes d'ammoniaque -260 g/l TS comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chacune des deux solutions suivantes dans du méthanol R contenant 0,8 g d'hydroxyde de sodium R par 1000 ml : A) 1 mg de substance à examiner par ml

et B) 1 mg d'amidotrizoate de sodium RS par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution B.

C. Introduisez 20 mg dans une fiole, ajoutez 5 ml d'hydroxyde de sodium -80 g/l TS et faites bouillir doucement à reflux pendant 10 minutes. Refroidissez, ajoutez 5 ml d'acide chlorhydrique -70 g/l TS et refroidissez dans la glace pendant 5 minutes. Ajoutez 4 ml de nitrite de sodium 10 g/l TS, refroidissez dans la glace pendant 5 minutes, ajoutez 0,3 g d'acide sulfamique R, agitez doucement en imprimant à la fiole un mouvement de rotation jusqu'à ce que l'effervescence cesse, puis ajoutez 2 ml de chlorhydrate de N-(naphtyl-1)éthylènediamine 5 g/l TS; il se développe une coloration rouge orangé.

D. Chauffez environ 0,1 g dans un creuset approprié; des vapeurs violettes se dégagent.

E. L'amidotrizoate de sodium donne les réactions caractéristiques du sodium décrites dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 115). Pour la réaction B, préparez une solution à 20 mg/ml.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner de la façon indiquée dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 1 (vol. 1, p. 118), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 20 µg/g.

Iodures. Dissolvez 0,8 g dans 10 ml d'eau, ajoutez de l'acide nitrique -130 g/l TS goutte à goutte jusqu'à ce que la précipitation soit complète, puis 3 ml en excès. Filtrez, lavez le précipité avec 5 ml d'eau; ajoutez au filtrat 1 ml de peroxyde d'hydrogène -330 g/l TS et 1 ml de chloroforme R et agitez. Préparez une solution témoin en traitant de la même façon 2 ml de solution étalon d'iodure 20 µg/ml I TS avec 3 ml d'acide nitrique -130 g/l TS et une quantité d'eau suffisante pour obtenir un volume égal à la solution à examiner. S'il apparaît une coloration violette dans la couche de chloroforme, elle n'est pas plus intense que la coloration obtenue avec la solution témoin.

Limpidité et couleur de la solution. Dissolvez 0,20 g dans 10 ml d'eau; la solution est limpide et incolore.

Eau. Procédez comme il est indiqué dans "Dosage de l'eau par la méthode de Karl Fischer", méthode A (vol. 1, p. 135), en prenant environ 0,4 g de substance; la teneur en eau n'est pas supérieure à 100 mg/g.

pH. Le pH d'une solution à 0,50 g/ml est compris entre 7,5 et 9,5.

Amines aromatiques primaires. Introduisez 1,0 g dans une fiole jaugée de 50 ml, ajoutez 5 ml d'eau, 10 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 mol/l VS et 25 ml de diméthylsulfoxyde R. Bouchez la fiole, mélangez doucement le contenu en lui imprimant un mouvement de rotation et refroidissez dans la glace, à l'abri de la lumière. Au bout de 5 minutes, ajoutez lentement 2 ml d'acide chlorhydrique -250 g/l TS, mélangez et laissez reposer 5 minutes. Ajoutez 1,5 ml de nitrite de sodium 35 g/l TS, mélangez et laissez reposer 5 minutes. Ajoutez 2 ml d'acide sulfamique 50 g/l TS, mélangez et laissez reposer 5 minutes. Ajoutez 2 ml de chlorhydrate de N-(naphtyl-1)éthylènediamine dans le propanol-1 TS et mélangez. Retirez la fiole du bain de glace et placez-la dans de l'eau à 22-25°C pendant 10 minutes en agitant doucement de temps à autre. Complétez à 50 ml avec du diméthylsulfoxyde R et mélangez. Moins de 5 minutes après l'addition du dernier réactif, mesurez l'absorbance aux environs de 470 nm en prenant comme liquide de compensation une solution préparée avec les mêmes réactifs et dans les mêmes conditions. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,40.

Dosage. A une prise d'essai d'environ 0,30 g, pesée exactement, ajoutez 30 ml d'hydroxyde de sodium 50 g/l TS et 0,50 g de poudre de zinc R. Faites bouillir à reflux pendant 1 heure. Refroidissez la fiole à la température ambiante, rincez le réfrigérant avec 20 ml d'eau et filtrez. Rincez la fiole et le filtre soigneusement en ajoutant les eaux de rinçage au filtrat. Ajoutez 5 ml d'acide acétique glacial R et 1 ml d'ester éthylique de

tétrabromophénolphtaléine TS et titrez avec du nitrate d'argent 0,05 mol/l VS jusqu'à ce que la couleur du précipité vire du jaune au vert. A 1 ml de nitrate d'argent 0,05 mol/l VS correspondent 10,60 mg de $C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$.

NATRII HYDROXYDUM
Hydroxyde de sodium

Formule brute. NaOH

Masse moléculaire relative. 40,0

Nom chimique. Hydroxyde de sodium; CAS Reg. No. 1310-73-2.

Description. Masses fondues, bâtonnets, pastilles ou paillettes de couleur blanche ou presque blanche; les morceaux sont durs et cassants et présentent une fracture cristalline.

Solubilité. Très soluble dans l'eau et dans l'éthanol ~750 g/l TS.

Catégorie. Agent alcalinisant; utilisé pour préparer la solution de lactate de sodium.

Conservation. L'hydroxyde de sodium doit être conservé dans un récipient étanche.

Renseignements complémentaires. **AVERTISSEMENT** : L'hydroxyde de sodium doit être manipulé avec soin en évitant tout contact avec la peau. Il est déliquescent, fortement alcalin et corrosif. Il absorbe rapidement le dioxyde de carbone.

NORMES

Norme générale. L'hydroxyde de sodium ne contient pas moins de 97,5 % d'alcalis totaux, exprimés en NaOH, et pas plus de 2,5 % de Na_2CO_3 .

Epreuves d'identité

A. L'hydroxyde de sodium présente les réactions caractéristiques du sodium décrites dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 115). Pour la réaction B, préparez une solution à 20 mg/ml.

B. Une solution d'hydroxyde de sodium est fortement alcaline.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 1 (vol. 1, p. 118), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 10 µg/g.

Aluminium, fer et substances insolubles dans l'acide chlorhydrique. Faites bouillir 5 g avec 70 ml d'acide chlorhydrique ~70 g/l TS. Refroidissez, alcalinisez avec de l'ammoniaque ~100 g/l TS, portez à ébullition, filtrez et lavez avec un mélange à volumes égaux d'eau et de nitrate d'ammonium 50 g/l TS. Calcinez le résidu jusqu'à masse constante; pas plus de 5 mg.

Potassium. Dissolvez 0,25 g dans 5 ml d'eau, acidifiez avec de l'acide acétique ~60 g/l TS et ajoutez 5 gouttes de cobaltinitrite de sodium 100 g/l TS; il ne se forme pas de précipité.

Chlorures. Dissolvez 0,35 g dans un mélange de 2 ml d'acide nitrique ~130 g/l TS et 20 ml d'eau, puis procédez de la façon indiquée dans "Essai limite des chlorures" (vol. 1, p. 116); la teneur en chlorures n'est pas supérieure à 0,7 mg/g.

Sulfates. Dissolvez 0,40 g dans 20 ml d'eau, ajoutez 6 ml d'acide chlorhydrique ~70 g/l TS, puis procédez de la façon indiquée dans "Essai limite des sulfates" (vol. 1, p. 116); la teneur en sulfates n'est pas supérieure à 1,2 mg/g.

Dosage. Dissolvez 2 g dans 25 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R, ajoutez 5 ml de chlorure de baryum 50 g/l TS et titrez avec de l'acide chlorhydrique 1 mol/l VS en présence de phénolphthaléine dans l'éthanol TS. Notez la quantité d'acide consommée. Ajoutez du bleu de bromophénol dans l'éthanol TS à la solution et continuez le dosage avec l'acide chlorhydrique 1 mol/l VS. A 1 ml d'acide chlorhydrique 1 mol/l VS consommé dans ce deuxième dosage correspondent 52,99 mg de Na_2CO_3 . A 1 ml d'acide chlorhydrique 1 mol/l VS consommé dans les deux dosages combinés correspondent 40,00 mg d'alcalis totaux, exprimés en NaOH.

NORETHISTERONI ENANTAS

Enantate de noréthistérone

Formule brute. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3$

Masse moléculaire relative. 410,6

Formule développée.

Noms chimiques.

Description. Poudre cristalline blanche à blanc crème; inodore.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau; facilement soluble dans l'acétone R, le méthanol R, l'éthanol absolu R, le dioxanne R, l'éther R et le chloroforme R; peu soluble dans l'éther de pétrole R.

Catégorie. Contraceptif.

Conservation. L'énantate de noréthistérone doit être conservé dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière.

NORMES

Norme générale. L'énantate de noréthistérone ne contient pas moins de 96,0 % ni plus de 104,0 % de $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec l'énantate de noréthistérone RS ou au spectre de référence de l'énantate de noréthistérone.

B. Le spectre d'absorption d'une solution à 13,5 $\mu\text{g/ml}$ dans le méthanol R, observé entre 210 nm et 290 nm, présente un maximum voisin de 240 nm.

C. Dissolvez environ 1 mg dans 1 ml d'éthanol absolu R et ajoutez 0,5 ml d'acide sulfurique -1760 g/l TS; la solution est violette et présente une fluorescence rouge.

Intervalle de fusion. 68-73°C.

Pouvoir rotatoire spécifique. Préparez une solution à 20 mg/ml dans le chloroforme R;

$[\alpha]_D^{20} = -10,0$ à $-15,0^\circ$.

Solution dans le chloroforme. Dissolvez 0,20 g dans 10 ml de chloroforme R; la solution est limpide et presque incolore.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez sur gel de silice anhydre R à la température ambiante pendant 4 heures; la perte ne dépasse pas 5,0 mg/g.

Substances apparentées. Procédez comme il est indiqué dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83), en prenant du gel de silice R6 comme support et un mélange de 2 volumes de cyclohexane R et 1 volume d'acétate d'éthyle R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 5 µl de chacune des deux solutions suivantes dans le chloroforme R : A) 20 mg de substance à examiner par ml et B) 0,10 mg de substance à examiner par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). Pulvérisez la plaque avec du trichlorure d'antimoine TS, chauffez-la à 110°C pendant 15 minutes et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (365 nm). Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que celle obtenue avec la solution B.

Acide énantiq. libre. Dissolvez 0,30 g dans 10 ml d'éthanol -750 g/l TS, préalablement neutralisé avec de l'hydroxyde de sodium 0,01 mol/l VS en présence de bleu de bromothymol dans l'éthanol TS jusqu'à ce que l'indicateur vire au bleu pâle. Titrez rapidement la solution avec de l'hydroxyde de sodium 0,01 mol/l VS jusqu'à virage de l'indicateur au bleu pâle; pas plus de 0,3 ml (équivalent à 1,3 mg/g d'acide énantiq.).

Dosage. Dissolvez environ 13,5 mg, pesés exactement, dans une quantité suffisante de méthanol R pour obtenir 100 ml; prélevez 10 ml de cette solution et complétez à 100 ml avec le même solvant. Mesurez l'absorbance de la solution diluée sous une épaisseur de 1 cm au maximum d'absorption voisin de 240 nm et calculez la teneur en $C_{27}H_{38}O_3$ en prenant 42,8 comme valeur de l'absorptivité ($A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 428$).

PODOPHYLLI RESINA

Résine de podophylle

Composition. La résine de podophylle est un mélange de résines obtenu à partir des rhizomes et des racines de Podophyllum hexandrum Royle (P. emodi Wall.) ou de Podophyllum peltatum L. par percolation avec l'éthanol suivie d'une précipitation par l'eau ou un acide très dilué.

Autre dénomination utilisée. Podophylline.

Description. Masse ou poudre amorphe de couleur marron clair à jaune verdâtre ou gris brunâtre; odeur caractéristique.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau froide; partiellement soluble dans l'eau chaude, le chloroforme R et l'éther R; soluble dans l'éthanol -750 g/l TS.

Catégorie. Kératolytique.

Conservation. La résine de podophylle doit être conservée dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 et 15°C.

Étiquetage. L'étiquette doit indiquer la source botanique de la résine.

Renseignements complémentaires. **AVERTISSEMENT** : La résine de podophylle doit être manipulée avec précaution de façon à éviter le contact avec la peau et les muqueuses et l'inhalation de particules en suspension dans l'air. Elle prend une coloration plus foncée lorsqu'elle est exposée à la lumière ou à des températures supérieures à 25°C.

NORMES

Norme générale. La résine de podophylle ne contient pas moins de 40,0 % ni plus de 52,5 % de podophyllotoxines (peltatum α et β), par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

A. Dissolvez environ 10 mg dans 2 ml d'éthanol -750 g/l TS et ajoutez 1 goutte de chlorure ferrique 25 g/l TS; il se développe une coloration vert sombre et la solution apparaît noire par réflexion.

B. Ajoutez 0,4 g de substance finement pulvérisée à 3 ml d'éthanol -535 g/l TS, puis ajoutez 0,5 ml d'hydroxyde de potassium 1 mol/l VS, agitez doucement et laissez reposer; la résine de P. hexandrum donne un gel ferme, tandis que la résine de P. peltatum ne se gélatinise pas.

C. Introduisez quelques mg de substance à examiner dans deux tubes à essai et dissolvez-les soit dans de l'hydroxyde de potassium 1 mol/l VS soit dans de l'hydroxyde de sodium 1 mol/l VS; dans les deux cas, la solution prend une coloration jaune qui fonce avec le temps. Ajoutez quelques gouttes d'acide chlorhydrique -250 g/l TS; la résine précipite.

Substances insolubles dans l'éthanol -750 g/l TS. Agitez 1 g de substance finement pulvérisée avec 20 ml d'éthanol -750 g/l TS pendant 5 minutes. Filtrez sur un creuset en verre fritté (porosité approximative : 40 μ m), lavez le filtre avec de l'éthanol -750 g/l TS et séchez à 105°C; la masse du résidu ne dépasse pas 25 mg.

Substances insolubles dans l'ammoniaque -100 g/l TS. Agitez 0,5 g de substance finement pulvérisée avec 30 ml d'ammoniaque -100 g/l TS pendant 30 minutes à environ 20°C. Filtrez sur un creuset en verre fritté (porosité approximative : 40 μ m) et lavez la fiole et le filtre avec 30 ml d'eau, sans que la durée des opérations de filtration et de lavage dépasse 10 minutes. Séchez le filtre et le résidu à 105°C jusqu'à masse constante; la masse du résidu n'est pas inférieure à 0,18 g ni supérieure à 0,30 g pour la résine de P. hexandrum, et elle n'est pas supérieure à 50 mg pour la résine de P. peltatum.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 15 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 105°C jusqu'à masse constante; la perte n'est pas supérieure à 50 mg/g.

Dosage. Introduisez environ 0,45 g de substance finement pulvérisée, pesée exactement, dans une fiole de 50 ml à bouchon rodé, ajoutez 15 ml de chloroforme et agitez pendant 30 minutes. Filtrez et transférez 10 ml de filtrat dans une fiole tarée de 100 ml contenant 80 ml d'éther de pétrole R. Filtrez le précipité qui se forme sur un creuset en verre fritté (porosité approximative : 40 μ m), préalablement séché à 70°C jusqu'à masse constante. Lavez la fiole et le filtre avec 20 ml d'éther de pétrole R et séchez-les à 70°C pendant 1 heure. Refroidissez et pesez le résidu.

PROPYLIODONUM

Propyliodone

Formule brute. $C_{10}H_{11}I_2NO_3$

Masse moléculaire relative. 447,0

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre cristalline blanche ou presque blanche; inodore ou presque inodore.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau; peu soluble dans l'éthanol -750 g/l TS et dans le chloroforme R; très peu soluble dans l'éther R.

Catégorie. Produit de contraste radiologique.

Conservation. La propyliodone doit être conservée dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière.

NORMES

Norme générale. La propyliodone ne contient pas moins de 99,0 % ni plus de 101,0 % de $C_{10}H_{11}I_2NO_3$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

A. Le spectre d'absorption d'une solution à 20 $\mu\text{g/ml}$ dans l'alcool absolu R, observé entre 230 nm et 350 nm, présente deux maximums voisins de 239 nm et de 281 nm; les absorbances à ces longueurs d'onde, sous une épaisseur de 1 cm, sont d'environ 0,64 et 0,52 respectivement.

B. Chauffez environ 0,1 g avec quelques gouttes d'acide sulfurique -1760 g/l TS dans un creuset approprié; des vapeurs violettes se dégagent.

Intervalle de fusion. 187-190°C.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 3 (vol. 1, p. 119), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 20 $\mu\text{g/g}$.

Halogénures. Agitez 2,4 g avec 30 ml d'eau pendant 15 minutes et filtrez. A 10 ml du filtrat, ajoutez 1 ml d'acide nitrique -130 g/l TS, 2 ml de nitrite de sodium 1 g/l TS et 2 ml de chloroforme R, agitez vigoureusement et centrifugez. Préparez une solution témoin en traitant de la même façon un mélange de 2 ml de solution étalon d'iodure 20 $\mu\text{g/ml}$ I TS et 8 ml d'eau. S'il apparaît une coloration violette dans la couche chloroformique, elle n'est pas plus intense que la coloration obtenue avec la solution témoin.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 105°C jusqu'à masse constante; la perte ne dépasse pas 5,0 mg/g.

Acidité. Dissolvez 1,0 g dans 40 ml de propanol-1 R chaud, préalablement neutralisé en présence de phénolphtaléine dans l'éthanol TS, refroidissez et laissez reposer 15 minutes en agitant fréquemment. Filtrez, lavez le résidu avec du propanol-1 R neutralisé et titrez le filtrat et le liquide de lavage avec de l'hydroxyde de sodium 0,05 mol/l VS en présence de phénolphtaléine dans l'éthanol TS, jusqu'à ce que la coloration rose persiste pendant 15 secondes; il ne faut pas plus de 0,15 ml d'hydroxyde de sodium 0,05 mol/l VS.

Dosage. Effectuez la combustion comme il est indiqué dans "Combustion dans l'oxygène en vase clos" pour le dosage de l'iode (vol. 1, p. 125). Pour cela, prenez 15 mg, pesés exactement, de substance à examiner, mais titrez avec du thiosulfate de sodium 0,02 mol/l VS. A 1 ml de thiosulfate de sodium 0,02 mol/l VS correspond 0,7450 mg de $C_{10}H_{11}I_2NO_3$.

TAMOXIFENI CITRAS

Citrate de tamoxifène

Formule brute. $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$

Masse moléculaire relative. 563,6

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité. Peu soluble dans l'eau et dans l'acétone R; soluble dans le méthanol R.

Catégorie. Anti-oestrogène.

Conservation. Le citrate de tamoxifène doit être conservé dans un récipient bien clos, à l'abri de la lumière.

NORMES

Norme générale. Le citrate de tamoxifène ne contient pas moins de 99,0 % ni plus de 101,0 % de $C_{26}H_{29}NO_7$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

On peut effectuer soit les épreuves A et D, soit les épreuves B, C et D.

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec le citrate de tamoxifène RS ou au spectre de référence du citrate de tamoxifène.

B. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83), en prenant du gel de silice R4 comme support et un mélange de 9 volumes de toluène R et 1 volume de triéthylamine R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 5 μ l de chacune des deux solutions suivantes dans le méthanol R : A) 10 mg de substance à examiner par ml, et B) 10 mg de citrate de tamoxifène RS par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution B.

C. A 10 mg de substance, ajoutez 4 ml de pyridine R et 2 ml d'anhydride acétique R et agitez; une coloration jaune apparaît immédiatement. Chauffez au bain-marie pendant 2 minutes; il se développe une coloration rose pâle à rouge.

D. Température de fusion, environ 142°C avec décomposition.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 3 (vol. 1, p. 119), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 10 μ g/g.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 2,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 105°C jusqu'à masse constante; la perte ne dépasse pas 5,0 mg/g.

Isomère E et substances apparentées. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie liquide à haute performance" (vol. 3, p. 411), en prenant une colonne d'acier inoxydable de 20 cm de long et de 5 mm de diamètre intérieur, garnie de particules de gel de silice de 5 μ m de diamètre dont la surface a été modifiée par des groupes octadécylsilyle chimiquement liés. Prenez comme phase mobile un mélange de 300 volumes d'acétonitrile R, 125 volumes d'eau, 75 volumes de tétrahydrofurane R et deux volumes d'ammoniaque -260 g/l TS.

Préparez les 3 solutions suivantes : A) Dissolvez 25 mg de substance à examiner dans un mélange de 12 volumes d'acétonitrile R, 5 volumes d'eau et 3 volumes de tétrahydrofurane R, et complétez à 10 ml avec le même mélange de solvant. B) Préparez de la même façon une solution de 25 mg d'étalon de citrate de tamoxifène impur RS. C) Prélevez 1 volume de solution A et complétez à 100 volumes avec le même mélange de solvant.

Opérez avec un débit de 1,5 ml par minute. Prenez comme détecteur un spectrophotomètre ultraviolet réglé à 240 nm environ, équipé d'une microcuve à circulation de faible volume (par exemple, 10 µl) et d'un enregistreur approprié.

Déterminez expérimentalement les volumes des solutions à injecter pour obtenir une réponse satisfaisante.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution B un pic dû à l'isomère E suit immédiatement le pic dû au tamoxifène Z. Réglez la sensibilité de l'instrument de façon à ce que la hauteur du pic dû au tamoxifène E représente 15 % de la déflexion totale du stylet enregistreur. Mesurez la hauteur du pic correspondant au tamoxifène E en abaissant une perpendiculaire depuis le sommet du pic jusqu'à la droite tangente aux deux minimums situés de chaque côté du pic correspondant à l'isomère E, ou jusqu'à la droite tangente au minimum situé entre les pics correspondant aux isomères E et Z et à la ligne de base, selon le cas. La hauteur du minimum séparant les pics correspondant aux isomères E et Z sur le chromatogramme obtenu avec la solution A doit être inférieure à 7 % de la déflexion totale et le temps de rétention du pic principal ne doit pas être supérieur à 30 minutes. (Le temps de rétention diminue lorsqu'on augmente la concentration d'ammoniaque dans la phase mobile.)

Calculez la teneur en isomère E à partir du contenu déclaré de cet isomère dans l'impureté témoin de citrate de tamoxifène RS; pas plus de 10 mg/g. En outre, l'aire de tout pic secondaire obtenu avec la solution A, autre que le pic dû à l'isomère E, n'est pas supérieure à la moitié de l'aire du pic du tamoxifène obtenu avec la solution C; enfin, l'aire totale de ces pics secondaires n'est pas supérieure à l'aire du pic du tamoxifène obtenu avec la solution C.

Dosage. Dissolvez environ 1 g, pesé exactement, dans 150 ml d'acide acétique glacial R1, ajoutez 0,25 ml de naphthol-1 benzéine dans l'acide acétique TS et titrez avec de l'acide perchlorique 0,1 mol/l VS comme il est indiqué dans "Titration en milieu non aqueux", méthode A (vol. 1, p. 132). A 1 ml d'acide perchlorique 0,1 mol/l VS correspondent 56,36 mg de $C_{26}H_{29}NO, C_6H_8O_7$.

THIOPENTALUM NATRICUM

Thiopental sodique

Formule brute. $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$

Masse moléculaire relative. 264,3

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre blanc jaunâtre; odeur caractéristique.

Solubilité. Facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol -750 g/l TS; pratiquement insoluble dans l'éther R.

Catégorie. Anesthésique général.

Conservation. Le thiopental sodique doit être conservé dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Renseignements complémentaires. Le thiopental sodique est hygroscopique. Même à l'abri de la lumière, il s'altère progressivement lorsqu'il est exposé à une atmosphère humide, la décomposition étant d'autant plus rapide que la température est plus élevée.

NORMES

Norme générale. Le thiopental sodique ne contient pas moins de 97,0 % ni plus de 102,0 % de $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

On peut effectuer soit les épreuves A et D soit les épreuves B, C et D.

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec le thiopental sodique RS ou au spectre de référence du thiopental sodique.

B. Reportez-vous à l'essai décrit à la rubrique "Substances apparentées". La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution B.

C. Faites fondre 0,20 g avec 1,0 g d'hydroxyde de sodium R dans un tube à essai jusqu'à ce que le fond du tube soit porté au rouge; le produit de fusion devient rouge-brun et des vapeurs se dégagent. Introduisez un papier indicateur de pH R mouillé dans les vapeurs; il prend une coloration indiquant que les vapeurs sont alcalines. Refroidissez le produit de fusion, ajoutez 5 ml d'eau, mélangez soigneusement et filtrez. Acidifiez le filtrat avec de l'acide sulfurique -100 g/l TS et chauffez doucement; les vapeurs qui se dégagent font virer au brun puis au noir une bandelette de papier au nitrate de plomb R.

D. Le thiopental sodique donne les réactions caractéristiques du sodium décrites dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 115). Pour la réaction B, préparez une solution à 20 mg/ml.

Métaux lourds. Préparez la solution à examiner comme il est indiqué dans "Essai limite des métaux lourds", méthode 3 (vol. 1, p. 119), en prenant 1,0 g de substance; déterminez la teneur en métaux lourds selon le dosage A (vol. 1, p. 119); pas plus de 20 µg/g.

Limpidité et couleur de la solution. Dissolvez 1,0 g dans 10 ml d'eau; la solution est limpide et sa couleur n'est pas plus intense que celle de la solution colorée témoin Gn5, lorsqu'on les compare comme il est indiqué dans "Coloration des liquides" (vol. 1, p. 50).

Perte à la dessiccation. Desséchez à 80°C pendant 4 heures; la perte ne dépasse pas 20 mg/g.

Substances apparentées. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R4 comme support et un mélange de 5 volumes d'ammoniaque -260 g/l TS, 15 volumes d'éthanol -750 g/l TS et 80 volumes de chloroforme R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 20 µl de chacune des trois solutions suivantes : A) 10 mg de substance à examiner par ml (la présence d'un léger résidu est sans importance), B) 10 mg de thiopental sodique RS par ml et C) 0,05 mg de substance à examiner par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, examinez le chromatogramme immédiatement en lumière ultraviolette (254 nm). Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que la tache obtenue avec la solution C. Ne tenez pas compte de la présence éventuelle d'une tache au point d'application.

Dosage. Dissolvez environ 0,15 g, pesé exactement, dans 5 ml d'eau, ajoutez 2 ml d'acide sulfurique -100 g/l TS et extrayez avec 4 portions de 10 ml de chloroforme R. Réunissez et filtrez les extraits chloroformiques, évaporez le filtrat à sec au bain-marie et dissolvez le résidu dans 30 ml de diméthylformamide R préalablement neutralisé avec du méthoxyde de lithium 0,1 mol/l VS. Titrez immédiatement avec le méthoxyde de lithium 0,1 mol/l VS, en présence de 0,1 ml de bleu de thymol dans le méthanol TS, jusqu'à virage de l'indicateur au bleu. Pendant le titrage, protégez la solution du dioxyde de carbone atmosphérique. A 1 ml de méthoxyde de lithium 0,1 mol/l VS correspondent 26,43 mg de $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$.

TIMOLOLI MALEAS

Maléate de timolol

Formule brute. $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

Masse moléculaire relative. 432,5

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre blanche ou presque blanche; inodore ou presque inodore.

Solubilité. Soluble dans l'eau et dans l'éthanol ~750 g/l TS; modérément soluble dans le chloroforme R; pratiquement insoluble dans l'éther R.

Catégorie. Antiglaucomateux.

Conservation. Le maléate de timolol doit être conservé dans un récipient bien clos.

NORMES

Norme générale. Le maléate de timolol ne contient pas moins de 98,0 % ni plus de 101,0 % de $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

On peut effectuer soit l'épreuve A, soit les épreuves B et C.

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec le maléate de timolol RS ou au spectre de référence du maléate de timolol.

B. Le spectre d'absorption d'une solution à 25 µg/ml dans l'acide sulfurique 0,05 mol/l VS, observé entre 230 nm et 350 nm, présente un maximum voisin de 295 nm; l'absorbance d'une couche de 1 cm à cette longueur d'onde est d'environ 0,52.

C. Dissolvez 0,2 g dans 3 ml d'eau, ajoutez 2 ml d'hydroxyde de sodium ~200 g/l TS et agitez avec 3 portions successives de 3 ml d'éther R. Chauffez la couche aqueuse au bain-marie pendant 10 minutes, ajoutez 2 ml de brome TS1, portez à l'ébullition et refroidissez. Ajoutez 0,2 ml de cette solution à 10 mg de résorcinol R dissous dans 3 ml d'acide sulfurique ~1760 g/l TS et chauffez au bain-marie pendant 15 minutes; il se développe une coloration bleu-noir.

Pouvoir rotatoire spécifique. Préparez une solution à 50 mg/ml dans l'acide chlorhydrique 1 mol/l VS et mesurez le pouvoir rotatoire à 405 nm;

$[\alpha]_D^{20} = -11,7 \text{ à } -12,5^\circ$

Limpidité et couleur de la solution. Dissolvez 0,20 g dans 10 ml d'eau; la solution est limpide et incolore.

Cendres sulfuriques. Pas plus de 1,0 mg/g.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 100°C sous pression réduite (ne dépassant pas 0,6 kPa ou environ 5 mm de mercure) jusqu'à masse constante; la perte ne dépasse pas 5,0 mg/g.

pH. Le pH d'une solution à 20 mg/ml est compris entre 3,8 et 4,3.

Substances apparentées. Procédez de la façon indiquée dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R6 comme support (il existe dans le commerce des plaques préenduites qui conviennent à cette application) et un mélange de 80 volumes de dichlorométhane R, 20 volumes de méthanol R et 1 volume d'ammoniaque ~260 g/l TS comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chacune des trois solutions suivantes dans le méthanol R: A) 50 mg de substance à examiner par ml, B) 0,20 mg de substance à examiner par ml, et C) 0,10 mg de substance à examiner par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). Exposez ensuite la plaque à des vapeurs d'iode pendant 2 heures et examinez le chromatogramme à la lumière du jour. Dans les deux cas, toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que celle obtenue avec la solution B et vous ne devez pas observer plus de deux taches secondaires plus intenses que celle obtenue avec la solution C.

Dosage. Dissolvez environ 0,85 g, pesé exactement, dans 90 ml d'acide acétique glacé R1, en présence de trois gouttes de naphthol-1 benzéine dans l'acide acétique TS et titrez avec de l'acide perchlorique 0,1 mol/l VS comme il est indiqué dans "Titration en milieu non aqueux", méthode A (vol. 1, p. 132). A 1 ml d'acide perchlorique 0,1 mol/l VS correspondent 43,25 mg de $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$.

VINBLASTINI SULFAS

Sulfate de vinblastine

Formule brute. $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$

Masse moléculaire relative. 909,1

Formule développée.

Nom chimique.

Description. Poudre amorphe ou cristalline blanche ou légèrement jaune.

Solubilité. Facilement soluble dans l'eau; modérément soluble dans le chloroforme R; très peu soluble dans l'éthanol ~750 g/l TS; pratiquement insoluble dans l'éther R.

Catégorie. Cytotoxique.

Conservation. Le sulfate de vinblastine doit être conservé dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 et 8°C.

Renseignements complémentaires. **AVERTISSEMENT** : Le sulfate de vinblastine doit être manipulé avec précaution de façon à éviter le contact avec la peau et l'inhalation de particules en suspension dans l'air. Il est très hygroscopique et instable. Avant d'ouvrir le flacon, laissez-le revenir à la température de la pièce dans un dessiccateur.

NORMES

Norme générale. Le sulfate de vinblastine ne contient pas moins de 96,0 % ni plus de 101,0 % de $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, par rapport à la substance desséchée.

Epreuves d'identité

. On peut effectuer soit les épreuves A et D, soit les épreuves B, C et D.

A. Procédez à l'examen décrit dans "Spectrophotométrie dans l'infrarouge" (vol. 1, p. 40). Le spectre d'absorption infrarouge est identique au spectre obtenu avec le sulfate de vinblastine RS ou au spectre de référence du sulfate de vinblastine.

B. Reportez-vous à l'essai décrit à la rubrique "Alcaloïdes apparentés". La tache principale obtenue avec la solution A correspond par sa position, son aspect et son intensité à celle obtenue avec la solution C.

C. A environ 1 mg de substance, ajoutez 0,2 ml de vanilline dans l'acide chlorhydrique TS et laissez reposer 1 minute; il se développe une coloration rose (différence avec le sulfate de vincristine).

D. Une solution à 20 mg/ml donne la réaction A caractéristique des sulfates décrite dans "Epreuves générales d'identification" (vol. 1, p. 115).

Pouvoir rotatoire spécifique. Préparez une solution à 20 mg/ml dans l'éthanol R et calculez le résultat par rapport à la substance desséchée;

$$[\alpha]_D^{20^\circ C} = -28 \text{ à } -35^\circ.$$

Limpidité de la solution. Dissolvez 30 mg dans 10 ml d'eau; la solution est limpide.

Perte à la dessiccation. Desséchez à 60°C sous pression réduite (ne dépassant pas 0,6 kPa ou environ 5 mm de mercure) pendant 16 heures. La perte ne dépasse pas 170 mg/g.

pH. Le pH d'une solution à 1,5 mg/ml est compris entre 3,5 et 5,0.

Alcaloïdes apparentés. Procédez comme il est indiqué dans "Chromatographie en couche mince" (vol. 1, p. 83) en prenant du gel de silice R4 comme support et un mélange de 80 volumes de toluène R, 40 volumes de chloroforme R et 6 volumes de diéthylamine R comme phase mobile. Déposez séparément sur la plaque 5 µl de chacune des trois solutions suivantes dans le méthanol R : A) 10 mg de substance à examiner par ml; B) 0,20 mg de sulfate de vincristine RS par ml; et C) 10 mg de sulfate de vinblastine RS par ml. Après avoir enlevé la plaque de la chambre à chromatographie, laissez-la sécher à l'air et examinez le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm). Toute tache obtenue avec la solution A, autre que la tache principale, n'est pas plus intense que la tache obtenue avec la solution B.

Dosage. Dissolvez environ 10 mg, pesés exactement, dans une quantité suffisante de méthanol R pour obtenir 500 ml. Mesurez l'absorbance de cette solution sous une épaisseur de 1 cm au maximum voisin de 267 nm. Calculez la teneur en $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$, en prenant 18,5 comme valeur de l'absorptivité ($A_1^{1\%} = 185$).

INSULINUM

Insuline

Composition. L'insuline est l'hormone antidiabétique naturelle obtenue à partir du pancréas de boeuf ou de porc, puis purifiée; CAS Reg. Nos 11070-73-8 (boeuf); 12584-58-6 (porc).

Description. Poudre blanche ou presque blanche; inodore.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme R, l'éthanol ~750 g/l TS et l'éther R. Elle se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

Catégorie. Antidiabétique.

Conservation. L'insuline doit être conservée dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas -20°C.

Etiquetage. L'étiquette doit indiquer l'espèce animale à partir de laquelle le produit a été obtenu et la date limite d'utilisation.

Renseignements complémentaires. L'insuline est hygroscopique; elle s'altère en solution dans les hydroxydes alcalins. L'insuline étant d'origine naturelle, il faut veiller à sa qualité microbiologique.

La qualité de l'insuline, qui représente un cas unique parmi les préparations figurant sur la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS, ne peut être contrôlée de façon satisfaisante par les méthodes adoptées dans la Pharmacopée internationale. Il est donc conseillé de se reporter aux méthodes décrites dans d'autres pharmacopées, par exemple la Pharmacopée européenne, la Pharmacopée des Etats-Unis, la Pharmacopée chinoise, la Pharmacopée japonaise, etc.

Réactifs

Acétique (acide) 0,07 mol/l VS. Solution préparée en diluant 4,2 ml d'acide acétique glacial R dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir 1000 ml.

Alun R. $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ (SRPI, 1966, p. 28).

Aluminium (étalon d') 10 µg/ml Al TS.

Mode opératoire. Dissolvez 17,6 mg d'alun R dans 5 ml d'acide sulfurique 0,05 mol/l VS avec une quantité d'eau suffisante pour obtenir 100 ml.

Amidotrizoïque (acide) RS. Substance chimique internationale de référence.

Amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque (acide) RS. Substance chimique internationale de référence.

Ammonium (chlorure d') tampon, pH 10,5, TS. Mélange tampon de pH 10,5.

Mode opératoire. Dissolvez 6,95 g de chlorure d'ammonium R dans 75 ml d'ammoniaque -260 g/l TS et complétez à 100 ml avec de l'eau.

Ammonium (pyrrolidinedithiocarbamate d') R. Tétraméthylènedithiocarbamate d'ammonium; $C_5H_{12}N_2S_2$. Qualité "réactif".

Ammonium (pyrrolidinedithiocarbamate d') 10 g/l TS.

Mode opératoire. Lavez extemporanément 10 g de pyrrolidinedithiocarbamate d'ammonium R à trois reprises en utilisant chaque fois 25 ml d'isobutylméthylcétone R. Dissolvez ensuite 1,0 g dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir 10 ml.

Argent (nitrate d') 0,001 mol/l VS. Nitrate d'argent R, dissous dans l'eau de façon que 1000 ml de solution contiennent 0,1699 g de $AgNO_3$.

Méthode de normalisation. Vérifiez la concentration exacte de la solution en suivant la méthode indiquée pour le nitrate d'argent 0,1 mol/l VS (vol. 1, p. 170).

Argent (nitrate d') 0,05 mol/l VS. Nitrate d'argent R, dissous dans l'eau de façon que 1000 ml de solution contiennent 8,494 g de $AgNO_3$.

Méthode de normalisation. Vérifiez la concentration exacte de la solution en suivant la méthode indiquée pour le nitrate d'argent 0,1 mol/l VS (vol. 1, p. 170).

Argent (étalon d') 5 µg/ml Ag TS.

Mode opératoire. Dissolvez 39,5 mg de nitrate d'argent R dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir 100 ml. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 100 ml avec de l'eau.

Bismuth (sous-nitrate de) R. Le sous-nitrate de bismuth est un sel basique dont la composition varie selon les conditions dans lesquelles il est préparé. Il ne contient pas moins de 71,5 % ni plus de 74,5 % de Bi, par rapport à la substance desséchée.

Description. Poudre blanche.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol ~750 g/l TS; soluble dans l'acide chlorhydrique ~250 g/l TS et dans l'acide nitrique ~1000 g/l TS.

Cisplatine RS. Substance chimique internationale de référence.

Dactinomycine RS. Substance chimique internationale de référence.

Dragendorff (réactif de) TS.

Mode opératoire. Dissolvez 0,85 g de sous-nitrate de bismuth R dans 10 ml d'acide acétique glacial R et 40 ml d'eau en agitant vigoureusement (solution A). Dissolvez 8 g d'iodure de potassium R dans 20 ml d'eau (solution B). Mélangez extemporanément des volumes égaux de solution A, de solution B et d'acide acétique glacial R.

Conservation. Les solutions A et B doivent être conservées à l'abri de la lumière.

Dragendorff (réactif de) modifié TS.

Mode opératoire. Ajoutez 20 ml d'acide acétique ~60 g/l TS à 4 ml d'un mélange à volumes égaux des solutions A et B servant à la préparation du réactif de Dragendorff TS. Préparez cette solution extemporanément.

Eau exempte de dioxyde de carbone R. [Eau exempte d'anhydride carbonique R] (vol. 1, p. 180).

Ethanol -535 g/l TS.

Mode opératoire. Diluez 623 ml d'éthanol ~750 g/l TS avec une quantité d'eau suffisante pour obtenir 1000 ml.

Hydroxy-8 quinoléine R. C_9H_7NO .

Description. Poudre cristalline blanche à blanc jaunâtre.

Solubilité. Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther R; facilement soluble dans l'éthanol ~750 g/l TS, l'acétone R et le chloroforme R.

Point de fusion. Environ 74°C.

Hydroxy-8 quinoléine dans le chloroforme TS.

Mode opératoire. Dissolvez 1 g d'hydroxy-8 quinoléine R dans une quantité de chloroforme R suffisante pour obtenir 100 ml.

Hypoxanthine R. $C_5H_4N_4O$.

Description. Poudre blanche cristalline.

Solubilité. Très peu soluble dans l'eau; modérément soluble dans l'eau bouillante; soluble dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.

Imipramine (chlorhydrate d') RS. Substance chimique internationale de référence.

Iode (étalon d') 20 µg/ml I TS.

Mode opératoire. Dissolvez 26,0 mg d'iodure de potassium R dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir 100 ml. Prélevez 10 ml de cette solution et complétez à 100 ml avec de l'eau.

Iohexol RS. Substance chimique internationale de référence.

Iopanoïque (acide) RS. Substance chimique internationale de référence.

Iotroxique (acide) RS. Substance chimique internationale de référence.

Isobutylméthylcétone R. $C_6H_{12}O$.

Description. Liquide limpide incolore; odeur caractéristique.

Point d'ébullition. Environ 115°C.

Masse volumique. ρ_{20} = environ 0,80 kg/l.

Kétamine (chlorhydrate de) RS. Substance chimique internationale de référence.

Médroxyprogestérone (acétate de) RS. Substance chimique internationale de référence.

Méglumine R. $C_7H_{17}NO_5$. Utilisez la méglumine décrite dans la monographie, p. 24.

Méglumine 100 g/l TS. Solution de méglumine R contenant environ 100 g de $C_7H_{17}NO_5$ par litre.

Note : La méglumine 100 g/l TS doit être fraîchement préparée.

Naphtol-1 dans l'éthanol TS.

Mode opératoire. Dissolvez 0,05 g de naphtol-1 R dans 60 ml d'éthanol -750 g/l TS et ajoutez une quantité d'eau suffisante pour obtenir 100 ml.

N-(naphtyl-1)éthylènediamine (chlorhydrate de) dans le propylène glycol TS.

Mode opératoire. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de N-(naphtyl-1)éthylènediamine R dans 30 ml d'eau et complétez à 100 ml avec du propylène glycol R.

Note. Le chlorhydrate de N-(naphtyl-1)éthylènediamine dans le propylène glycol TS doit être fraîchement préparé.

N-(naphtyl-1)éthylènediamine dans le propanol-1 TS.

Mode opératoire. Mélangez 7 ml de chlorhydrate de N-(naphtyl-1)éthylènediamine 1 g/l TS avec 3 ml de propanol-1 R.

Noréthistérone (énantate de) RS. Substance chimique internationale de référence.

Oxalique (acide) dans l'acide sulfurique TS.

Mode opératoire. Dissolvez 5 g d'acide oxalique R dans une quantité suffisante d'un mélange refroidi d'acide sulfurique -1760 g/l TS et d'eau à volumes égaux pour obtenir 100 ml.

Paraldéhyde R. $C_6H_{12}O_3$.

Description. Liquide; odeur aromatique caractéristique.

Point d'ébullition. Environ 124°C.

Masse volumique. ρ_{20} = 0,994 kg/l.

Plomb (papier au nitrate de) R.

Mode opératoire. Plongez des bandelettes de papier-filtre dans une solution préparée en dissolvant 10 g de nitrate de plomb R dans 100 ml d'eau et laissez-les sécher.

Potassium (permanganate de) dans l'acide phosphorique TS.

Mode opératoire. Dissolvez 3 g de permanganate de potassium R dans un mélange de 15 ml d'acide phosphorique -1440 g/l TS et 70 ml d'eau, et complétez à 100 ml avec de l'eau.

Quinhydrone R. $C_{12}H_{10}O_4$.

Description. Cristaux ou poudre cristalline d'apparence lustrée et de couleur vert sombre.

Point de fusion. Environ 171°C.

Quinhydrone dans le méthanol TS.

Mode opératoire. Dissolvez 2,5 g de quinhydrone R dans une quantité de méthanol R suffisante pour obtenir 100 ml.

Silice (gel de) anhydre. [Silice (gel de), dessiccateur au, R] (vol. 1, p. 203).

Sodium (acétate de) 0,04 mol/l VS. Acétate de sodium R, dissous dans l'eau de façon que 1000 ml de solution contiennent 3,281 g de $C_2H_3NaO_2$.

Sodium (amidotrizoate de) RS. Substance chimique internationale de référence.

Sodium (nitrite de) 20 g/l TS. Solution de nitrite de sodium R contenant environ 20 g de $NaNO_2$ par litre.

Sodium (nitrite de) 50 g/l TS. Solution de nitrite de sodium R contenant environ 50 g de $NaNO_2$ par litre.

Stanneux (chlorure) dans l'acide chlorhydrique TS2.

Mode opératoire. Dissolvez 10 g de chlorure stanneux R dans une quantité d'acide chlorhydrique -70 g/l TS suffisante pour obtenir 100 ml.

Stanneux (chlorure) dans l'acide chlorhydrique TS1.

Mode opératoire. Dissolvez 5 g de chlorure stanneux R dans 100 ml d'acide chlorhydrique -420 g/l TS.

Sulfamique (acide) 80 g/l TS. Solution d'acide sulfamique R contenant environ 80 g de H_3NO_3S par litre.

Note : L'acide sulfamique 80 g/l TS doit être fraîchement préparé.

Tamoxifène (citrate de) RS. Substance chimique internationale de référence.

Tamoxifène (étalon de citrate de) impur RS. Substance chimique internationale de référence.

Tétrabromophénolphtaléine (ester éthylique de) R. $C_{22}H_{14}Br_4O_4$. Utilisez un réactif de qualité approprié.

Tétrabromophénolphtaléine (ester éthylique de) TS.

Mode opératoire. Dissolvez 100 mg d'ester éthylique de tétrabromophénolphtaléine R dans une quantité d'acide acétique glacial R suffisante pour obtenir 100 ml.

Note : La solution doit être fraîchement préparée.

Thiopental sodique RS. Substance chimique internationale de référence.

Timolol (maléate de) RS. Substance chimique internationale de référence.

Triéthylamine R. $C_6H_{15}N$.

Description. Liquide incolore; odeur ammoniacale.

Intervalle d'ébullition. 89-90°C.

Masse volumique. ρ_{20} - environ 0,73 kg/l.

Indice de réfraction. n_D^{20} - 1,4003.

Vinblastine (sulfate de) RS. Substance chimique internationale de référence.

- - -