

MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN,  
VOLKSGEZONDHEID EN LEEFMILIEU

N. 96 - 1126

15 MAART 1996. — Koninklijk besluit tot goedkeuring van de herziening van de monografieën "Natrii chloridum", "Acidum citricum anhydricum", "Acidum citricum monohydricum", "Lactosum monohydricum", "Povidonum" en "Rhamni purshiani cortex", en van de nieuwe monografie "Lactosum anhydricum" van de Europese Farmacopee, tweede uitgave

[C - 22202]

ALBERT II, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groot.

Gelet op de wet van 4 juni 1969 houdende goedkeuring van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964;

Gelet op het koninklijk besluit van 30 december 1960 houdende instelling van een nieuwe Farmacopeecommissie, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 31 maart 1977;

Gelet op het koninklijk besluit van 5 augustus 1991 tot goedkeuring van deel veertien van de Europese Farmacopee, tweede uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit van 5 mei 1993 tot goedkeuring van deel zestien van de Europese Farmacopee, tweede uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit 16 september 1994 tot goedkeuring van deel zeventien van de Europese Farmacopee, tweede uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit 14 juli 1995 tot goedkeuring van deel achttien van de Europese Farmacopee, tweede uitgave;

Gelet op het advies van de Farmacopee-Commissie;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd door de wetten van 9 augustus 1980, 16 juni 1989 en 4 juli 1989;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid gerechtvaardigd door het feit dat, in uitvoering van alinea (b) van artikel 1 van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, onverwijld de nodige maatregelen dienen getroffen te worden om de beschikkingen die voortvloeien uit Resolutie AP-CSP (95) 2 van het Volksgezondheidscomité van de Raad van Europa (Gedeeltelijk Akkoord) toe te passen ten einde de vrije circulatie van geneesmiddelen niet te hinderen; dat deze beschikkingen van toepassing moeten gemaakt worden op 1 januari 1996;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid en Pensioenen,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

**Artikel 1.** De monografieën "Natrii chloridum", "Acidum citricum anhydricum", "Acidum citricum monohydricum", "Lactosum monohydricum", "Povidonum" en "Rhamni purshiani cortex", opgenomen in Bijlage I van dit besluit, zijn goedgekeurd en vervangen de overeenkomstige monografieën (1993-193, 1992-455, 1992-456, 1994-187, 1990-685 en 1994-105), gepubliceerd in de Europese Farmacopee, tweede uitgave.

**Art. 2.** De monografie "Lactosum anhydricum", opgenomen in Bijlage II van dit besluit, is goedgekeurd.

**Art. 3.** Onze Minister van Volksgezondheid en Pensioenen is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 15 maart 1996.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid en Pensioenen,  
M. COLLA

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES,  
DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT

F. 96 - 1126

15 MARS 1996. — Arrêté royal approuvant la révision des monographies "Natrii chloridum", "Acidum citricum anhydricum", "Acidum citricum monohydricum", "Lactosum monohydricum", "Povidonum" et "Rhamni purshiani cortex", et la nouvelle monographie "Lactosum anhydricum" de la Pharmacopée européenne, deuxième édition

[C - 22202]

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 4 juin 1969 portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964;

Vu l'arrêté royal du 30 décembre 1960 instituant une nouvelle Commission de la Pharmacopée, modifié par l'arrêté royal du 31 mars 1977;

Vu l'arrêté royal du 5 août 1991 approuvant le fascicule quatorze de la Pharmacopée européenne, deuxième édition;

Vu l'arrêté royal du 5 mai 1993 approuvant le fascicule seize de la Pharmacopée européenne, deuxième édition;

Vu l'arrêté royal du 16 septembre 1994 approuvant le fascicule dix-sept de la Pharmacopée européenne, deuxième édition;

Vu l'arrêté royal du 14 juillet 1995 approuvant le fascicule dix-huit de la Pharmacopée européenne, deuxième édition;

Vu l'avis de la Commission de la Pharmacopée;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, modifié par les lois des 9 août 1980, 16 juin 1989 et 4 juillet 1989;

Vu l'urgence justifiée par le fait qu'il convient en vertu de l'alinéa (b) de l'article premier de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, de prendre sans retard les mesures nécessaires pour mettre au plus tôt en application les dispositions issues de la Résolution AP-CSP (95) 2 du Comité de Santé publique du Conseil de l'Europe (Accord partiel) afin de ne pas entraver la libre circulation des médicaments; que ces dispositions doivent être mises en application le 1er janvier 1996;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique et des Pensions,

Nous avons arrêté et arrêtons :

**Article 1<sup>er</sup>.** Les monographies "Natrii chloridum", "Acidum citricum anhydricum", "Acidum citricum monohydricum", "Lactosum monohydricum", "Povidonum" et "Rhamni purshiani cortex", reprises dans l'Annexe I du présent arrêté, sont approuvées et remplacent les monographies correspondantes (1993-193, 1992-455, 1992-456, 1994-187, 1990-685 et 1994-105) de la deuxième édition de la Pharmacopée européenne.

**Art. 2.** La monographie "Lactosum anhydricum", reprise dans l'Annexe II du présent arrêté est approuvée.

**Art. 3.** Notre Ministre de la Santé publique et des Pensions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, 15 mars 1996.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique et des Pensions,  
M. COLLA

## Bijlage I

## NATRII CHLORIDUM

1995-193

## Natriumchloride

M, 58,44

NaCl

## DEFINITIE

Natrii chloridum bevat niet minder dan 99,0 procent en niet meer dan 100,5 procent NaCl, berekend op de gedroogde stof.

## KENMERKEN

Wit, kristallijn poeder of kleurloze kristallen.

Gemakkelijk oplosbaar in water, nagenoeg onoplosbaar in ethanol.

## IDENTITEIT

A. De stof geeft de identiteitsreacties op chloriden (V.3.1.1).

B. De stof geeft de identiteitsreacties op natrium (V.3.1.1).

## ZUIVERHEID

**Oplossing S:** Los op 20,0 g in koolstofdioxidevrij water R, bereid uitgaande van gedestilleerd water en verdun tot 100,0 ml met hetzelfde oplosmiddel.

**Uiterlijk van de oplossing:** Oplossing S is helder (V.6.1) en kleurloos (Methode II, V.6.2).

**Aciditeit en alkaliteit:** Voeg toe aan 20 ml oplossing S 0,1 ml broomthymolblauwoplossing R1. De kleuromslag van de indicator vereist niet meer dan 0,5 ml zoutzuur 0,01 N. of natriumhydroxide 0,01 N.

**Bromiden:** Voeg toe aan 1,0 ml oplossing S 4,0 ml water, 2,0 ml fenolroodoplossing R2 en 1,0 ml 0,01 procent *m/V* oplossing van chlooramine R en meng onmiddellijk. Voeg toe, juist na twee min, 0,15 ml natriumthiosulfaat 0,1 N., meng en verdun tot 10,0 ml met water. De absorptie (V.6.19) van de oplossing, gemeten bij 590 nm, is niet groter dan deze van een oplossing, gelijktijdig en op dezelfde wijze bereid met behulp van 5,0 ml 0,00030 procent *m/V* oplossing van kaliumbromide R (50 ppm). Gebruik water als compensatievloeistof.

**Ferrocyaniden:** Los op 2,0 g in 6 ml water. Voeg toe 0,5 ml van een mengsel van 5 ml 1 procent *m/V* oplossing van ferri-ammoniumsulfaat R in 0,25 procent *m/V* oplossing van zwavelzuur R en 95 ml 1 procent *m/V* oplossing van ferrosulfaat R. Er vormt zich geen blauwe kleur binnen de eerstvolgende 10 min.

**Jodiden:** Bevochtig druppelsgewijs 5 g met een vers bereid mengsel van 0,15 ml natriumnitrietoplossing R, 2 ml zwavelzuur 1 N., 25 ml jodidevrije zetmeeloplossing R en 25 ml water. Beoordeel na 5 min in daglicht. De stof vertoont geen blauwe kleur.

**Nitrieten:** Voeg toe aan 10 ml oplossing S 10 ml water. Meet de absorptie (V.6.19) van de oplossing bij 354 nm. De absorptie van de oplossing is niet groter dan 0,01.

**Fosfaten (V.3.2.11):** Verdun 2 ml oplossing S tot 100 ml met water. De oplossing voldoet aan de grensreactie op fosfaten (25 ppm).

**Sulfaten (V.3.2.13):** Verdun 7,5 ml oplossing S tot 30 ml met gedestilleerd water. 15 ml van de oplossing voldoet aan de grensreactie op sulfaten (200 ppm).

**Aluminium (V.3.2.17):** Natriumchloride, bestemd voor de bereiding van oplossingen voor hemodialyse, hemofiltratie of peritoneale dialyse, voldoet aan het onderzoek op aluminium. Los op 20,0 g in 100 ml water en voeg toe 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R. De oplossing voldoet aan de grensreactie op aluminium (0,2 ppm). Gebruik als referentie-oplossing een mengsel van 2 ml oplossing 2 ppm aluminium (Al) R, 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R en 98 ml water en als blanco-oplossing een mengsel van 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R en 100 ml water.

**Arsen (V.3.2.2):** 5 ml oplossing S voldoet aan grensreactie A op arsen (1 ppm).

**Barium:** Voeg toe aan 5 ml oplossing S 5 ml gedestilleerd water en 2 ml verdund zwavelzuur R. Indien de oplossing na 2 uur een opalescentie vertoont dan is deze niet sterker dan die van een mengsel van 5 ml oplossing S en 7 ml gedestilleerd water.

**Ijzer (V.3.2.9):** 10 ml oplossing S voldoet aan de grensreactie op ijzer (2 ppm). Bereid een vergelijkingsoplossing met behulp van een mengsel van 4 ml oplossing 1 ppm ijzer (Fe) R en 6 ml water.

**Magnesium en aardalkalimetalen (V.3.2.7):** 10,0 g voldoet aan de grensreactie op magnesium en aardalkalimetalen. Het verbruikte volume natriumedetaat 0,01 M. bedraagt niet meer dan 2,5 ml (100 ppm, berekend als Ca).

**Zware metalen (V.3.2.8):** 12 ml oplossing S voldoet aan grensreactie A op zware metalen (5 ppm). Bereid de vergelijkingsoplossing met behulp van oplossing 1 ppm lood (Pb) R.

**Kalium:** Natriumchloride, bestemd voor de bereiding van parenterale toedieningsvormen of voor de bereiding van oplossingen voor hemodialyse, hemofiltratie of peritoneale dialyse, bevat niet meer dan 500 ppm kalium (K), bepaald met atoomemissiespectrometrie (Methode I, V.6.16).

*Te onderzoeken oplossing:* Los 1,00 g op in water en verdun tot 100,0 ml met hetzelfde oplosmiddel.

*Referentie-oplossing:* Los op in water, 1,144 g kaliumchloride R, vooraf gedroogd bij 100 - 105 °C gedurende 3 uur, en verdun tot 1000,0 ml met hetzelfde oplosmiddel (600 µg K per milliliter). Verdun indien nodig.

Meet de uitgezonden intensiteit bij 768 nm.

**Massaverlies na drogen (V.6.22):** Na drogen van 1,000 g in een droogstoof bij 100 - 105 °C gedurende 2 uur, bedraagt het massaverlies niet meer dan 5 mg (0,5 procent).

**Bacteriële endotoxinen (V.2.1.9):** Natriumchloride, bestemd voor de bereiding van parenterale toedieningsvormen, zonder uitvoering van verdere, geschikte methode voor de verwijdering van bacteriële endotoxinen, bevat ten hoogste 5 I.E. endotoxinen per gram.

## GEHALTE

Los op 1,000 g in water en verdun tot 100,0 ml met hetzelfde oplosmiddel. Voeg toe aan 10,0 ml van deze oplossing 50 ml water, 5 ml verdund salpeterzuur R, 25,0 ml zilvernitraat 0,1 N., 2 ml dibutylftalaat R en schud. Titreeer met ammoniumthiocyanaat 0,1 N. met gebruik van 2 ml ferri-ammoniumsulfaatoplossing R2 als indicator. Schud krachtig bij het naderen van het eindpunt van de titratie.

1 ml zilvernitraat 0,1 N. = 5,844 mg NaCl.

#### ETIKETTERING

Het etiket vermeldt in het bijzonder:

- indien toepasselijk, of de stof geschikt is voor de bereiding van parenterale toedieningsvormen,
- indien toepasselijk, of de stof vrij is van bacteriële endotoxinen,
- indien toepasselijk, of de stof geschikt is voor de bereiding van oplossingen voor hemodialyse, hemofiltratie of peritoneale dialyse.

#### VII.1.1. REAGENTIA

##### Fenolroodoplossing R2.

*Oplossing I:* Los op 33 mg fenolrood R in 1,5 ml verdunde natriumhydroxide-oplossing R en verdun tot 100 ml met water.

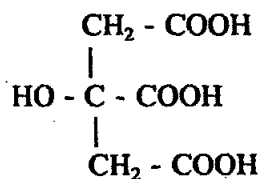
*Oplossing II:* Los op 25 mg ammoniumsulfaat R in 235 ml water, voeg toe 105 ml verdunde natriumhydroxide-oplossing R en 135 ml verdund azijnzuur R.

Voeg toe 25 ml oplossing I aan oplossing II. Breng, zo nodig, de pH van het mengsel op 4,7.

#### ACIDUM CITRICUM ANHYDRICUM

1995-455

Watervrij citroenzuur



$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$

DEFINITIE

Acidum citricum anhydricum bevat niet minder dan 99,5 procent en niet meer dan 101,0 procent 2-hydroxypropaan-1,2,3-tricarbonzuur, berekend op de watervrije stof.

#### KENMERKEN

Wit, kristallijn poeder, kleurloze kristallen of korrels.

Zeer gemakkelijk oplosbaar in water, gemakkelijk oplosbaar in alcohol, weinig oplosbaar in ether.

Watervrij citroenzuur smelt onder ontleding bij ongeveer 153 °C.

#### IDENTITEIT

*Identiteitsreactie B mag weggelaten worden indien identiteitsreacties A, C, D en E uitgevoerd worden. Identiteitsreacties A, C en D mogen weggelaten worden indien identiteitsreacties B en E uitgevoerd worden.*

A. Los op 1 g in 10 ml water. De oplossing reageert sterk zuur (V.6.3.2).

B. Onderzoek met behulp van infraroodspectrofotometrie (V.6.18). Het spectrum vertoont absorptiemaxima waarvan de golflengte en de relatieve intensiteit overeenstemmen met die van de absorptiemaxima van het spectrum van watervrij citroenzuur CRS. Onderzoek beide stoffen na drogen bij 100 - 105 °C gedurende 24 uur.

C. Voeg toe ongeveer 5 mg aan een mengsel van 1 ml azijnzuuranhydride R en 3 ml pyridine R. Er vormt zich een rode kleur.

D. Los op 0,5 g in 5 ml water. Neutraliseer de oplossing met behulp van natriumhydroxide 1 N. (ongeveer 7 ml), voeg toe 10 ml calciumchloride-oplossing R en verwarm tot koken. Er ontstaat een wit neerslag.

E. De stof voldoet aan het onderzoek "Water" (zie Zuiverheid).

#### ZUIVERHEID

**Uiterlijk van de oplossing:** Los op 2,0 g in water en verdun tot 10 ml met hetzelfde oplosmiddel. De oplossing is helder (V.6.1) en niet sterker gekleurd dan vergelijkingsoplossing G<sub>7</sub>, GB<sub>7</sub> of GG<sub>7</sub> (Methode II, V.6.2).

**Gemakkelijk verkoolbare stoffen:** Breng 1,0 g in in een zuivere reageerbuis en voeg toe 10 ml zwavelzuur R. Verwarm het mengsel onmiddellijk in een waterbad bij 90 ± 1 °C gedurende 60 min. Koel onmiddellijk snel af. De oplossing is niet sterker gekleurd dan een mengsel van 1 ml stamoplossing rood en 9 ml stamoplossing geel (Methode I, V.6.2).

**Oxaalzuur:** Los op 0,80 g in 4 ml water. Voeg toe 3 ml zoutzuur R en 1 g zink R in korrels. Kook gedurende één min. Laat staan gedurende 2 min. Giet de bovenstaande vloeistof over in een reageerbuis die 0,25 ml 1 procent m/V oplossing van fenyldiazinehydrochloride R bevat en verwarm tot koken. Koel snel af, breng over in een geïnduceerde maatcilinder en voeg toe een gelijk volume zoutzuur R en 0,25 ml 5 procent m/V oplossing van kaliumferri-cyanide R. Schud en laat staan gedurende 30 min. De oplossing is niet sterker roze gekleurd dan een vergelijkingsoplossing, gelijktijdig en op dezelfde wijze bereid met 4 ml 0,01 procent m/V oplossing van oxaalzuur R (350 ppm, berekend als watervrij oxaalzuur).

**Sulfaten (V.3.2.13):** Los op 1,0 g in gedestilleerd water en verdun tot 15 ml met hetzelfde oplosmiddel. De oplossing voldoet aan de grensreactie op sulfaten (150 ppm).

**Zware metalen (V.3.2.8):** Los op 5,0 g in 39 ml verdunde natriumhydroxide-oplossing R, waarbij de stof in kleine hoeveelheden wordt toegevoegd, en verdun tot 50 ml met gedestilleerd water. 12 ml van deze oplossing voldoet aan grensreactie A op zware metalen (10 ppm). Bereid de vergelijkingsoplossing met behulp van oplossing 1 ppm lood (Pb) R.

**Water (V.3.5.6):** Het watergehalte, bepaald op 2,000 g volgens de semi-microbepaling, bedraagt niet meer dan 1,0 procent.

**Sulfaatas (V.3.2.14):** De massa van de sulfaatas van 1,0 g bedraagt niet meer dan 1,0 mg (0,1 procent).

**Bacteriële endotoxinen (V.2.1.9):** Watervrij citroenzuur, bestemd voor de bereiding van parenterale toedieningsvormen, zonder uitvoering van verdere, geschikte methode voor de verwijdering van bacteriële endotoxinen, bevat ten hoogste 0,5 I.E. endotoxinen per milligram.

M, 192,1

**Aluminium (V.3.2.17):** Watervrij citroenzuur, bestemd voor de bereiding van oplossingen voor dialyse, voldoet aan het onderzoek op aluminium. Los op 20 g in 100 ml water en voeg toe 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R. De oplossing voldoet aan de grensreactie op aluminium (0,2 ppm). Gebruik als referentie-oplossing een mengsel van 2 ml oplossing 2 ppm aluminium (Al) R, 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R en 98 ml water, en als blanco-oplossing een mengsel van 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R en 100 ml water.

**GEHALTE**

Los op 0,550 g in 50 ml water. Titreer met natriumhydroxide 1 N. met gebruik van 0,5 ml fenolftaleïne-oplossing R als indicator.

1 ml natriumhydroxide 1 N. = 64,03 mg  $C_6H_8O_7$ .

**BEWARING**

In goed gesloten recipiënten.

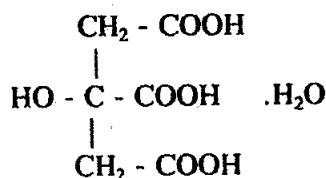
**ETIKETTERING**

Het etiket vermeldt in het bijzonder:

- indien toepasselijk, of de stof vrij is van bacteriële endotoxinen,
- indien toepasselijk, of de stof geschikt is voor de bereiding van oplossingen voor dialyse.

**ACIDUM CITRICUM MONOHYDRICUM**

1995-456

**Citroenzuur monohydraat** $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ 

M, 210,1

**DEFINITIE**

Acidum citricum monohydricum bevat niet minder dan 99,5 procent en niet meer dan 101,0 procent 2-hydroxypropaan-1,2,3-tricarbonzuur, berekend op de watervrije stof.

**KENMERKEN**

Wit, kristallijn poeder, kleurloze kristallen of korrels, verwerend.

Zeer gemakkelijk oplosbaar in water, gemakkelijk oplosbaar in alcohol, weinig oplosbaar in ether.

Citroenzuur monohydraat smelt bij ongeveer 100 °C.

**IDENTITEIT**

*Identiteitsreactie B mag weggelaten worden indien identiteitsreacties A, C, D en E uitgevoerd worden. Identiteitsreacties A, C en D mogen weggelaten worden indien identiteitsreacties B en E uitgevoerd worden.*

**A.** Los op 1 g in 10 ml water. De oplossing reageert sterk zuur (V.6.3.2).

**B.** Onderzoek met behulp van infraroodspectrofotometrie (V.6.18). Het spectrum vertoont absorptiemaxima waarvan de golflengte en de relatieve intensiteit overeenstemmen met die van de absorptiemaxima van het spectrum van citroenzuur monohydraat CRS. Onderzoek beide stoffen na drogen bij 100 - 105 °C gedurende 24 uur.

**C.** Voeg toe ongeveer 5 mg aan een mengsel van 1 ml azijnzuuranhydride R en 3 ml pyridine R. Er vormt zich een rode kleur.

**D.** Los 0,5 g op in 5 ml water. Neutraliseer de oplossing met behulp van natriumhydroxide 1 N. (ongeveer 7 ml), voeg toe 10 ml calciumchloride-oplossing R en verwarm tot koken. Er ontstaat een wit neerslag.

**E.** De stof voldoet aan het onderzoek "Water" (zie Zuiverheid).

**ZUIVERHEID**

**Uiterlijk van de oplossing:** Los op 2,0 g in water en verdun tot 10 ml met hetzelfde oplosmiddel. De oplossing is helder (V.6.1) en niet sterker gekleurd dan vergelijkingsooplossing G<sub>7</sub>, GB<sub>7</sub> of GG<sub>7</sub> (Methode II, V.6.2).

**Gemakkelijk verkoelbare stoffen:** Breng 1,0 g in in een zuivere reageerbuis en voeg toe 10 ml zwavelzuur R. Verwarm het mengsel onmiddellijk in een waterbad bij 90 ± 1 °C gedurende 60 min. Koel onmiddellijk snel af. De oplossing is niet sterker gekleurd dan een mengsel van 1 ml stamoplossing rood en 9 ml stamoplossing geel (Methode I, V.6.2).

**Oxaalzuur:** Los op 0,80 g in 4 ml water. Voeg toe 3 ml zoutzuur R en 1 g zink R in korrels. Kook gedurende één min. Laat staan gedurende 2 min. Giet de bovenstaande vloeistof over in een reageerbuis die 0,25 ml 1 procent m/V oplossing van fenylhydrazinehydrochloride R bevat en verwarm tot koken. Koel snel af, breng over in een gegradueerde maatcilinder en voeg toe een gelijk volume zoutzuur R en 0,25 ml 5 procent m/V oplossing van kaliumferri-cyanide R. Schud en laat staan gedurende 30 min. De oplossing is niet sterker roze gekleurd dan een vergelijkingsooplossing, gelijktijdig en op dezelfde wijze bereid met 4 ml 0,01 procent m/V oplossing van oxaalzuur R (350 ppm, berekend als watervrij oxaalzuur).

**Sulfaten (V.3.2.13):** Los op 1,0 g in gedestilleerd water en verdun tot 15 ml met hetzelfde oplosmiddel. De oplossing voldoet aan de grensreactie op sulfaten (150 ppm).

**Zware metalen (V.3.2.8):** Los op 5,0 g in 39 ml verdunde natriumhydroxide-oplossing R, waarbij de stof in kleine hoeveelheden wordt toegevoegd, en verdun tot 50 ml met gedestilleerd water. 12 ml van deze oplossing voldoet aan grensreactie A op zware metalen (10 ppm). Bereid de vergelijkingsooplossing met behulp van oplossing 1 ppm lood (Pb) R.

**Water (V.3.5.6):** Het watergehalte, bepaald op 0,500 g volgens de semi-microbepaling, bedraagt 7,5 procent tot 9,0 procent.

**Sulfaatas (V.3.2.14):** De massa van de sulfaatas van 1,0 g bedraagt niet meer dan 1,0 mg (0,1 procent).

**Bacteriële endotoxinen (V.2.1.9):** Citroenzuur monohydraat, bestemd voor de bereiding van parenterale toedieningsvormen, zonder uitvoering van verdere, geschikte methode voor de verwijdering van bacteriële endotoxinen, bevat ten hoogste 0,5 I.E. endotoxinen per milligram.

**Aluminium (V.3.2.17):** Citroenzuur monohydraat, bestemd voor de bereiding van oplossingen voor dialyse, voldoet aan het onderzoek op aluminium. Los op 20 g in 100 ml water en voeg toe 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R. De oplossing voldoet aan de grensreactie op aluminium (0,2 ppm). Gebruik als referentie-oplossing een mengsel van 2 ml oplossing 2 ppm aluminium (Al) R, 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R en 98 ml water, en als blanco-oplossing een mengsel van 10 ml bufferoplossing (acetaat) pH 6,0 R en 100 ml water.

#### GEHALTE

Los op 0,550 g in 50 ml water. Titreer met natriumhydroxide 1 N. met gebruik van 0,5 ml fenolftaleïne-oplossing R als indicator, tot roze kleur.

1 ml natriumhydroxide 1 N. = 64,03 mg  $C_6H_8O_7$ .

#### BEWARING

In luchtdichte recipiënten.

#### ETIKETTERING

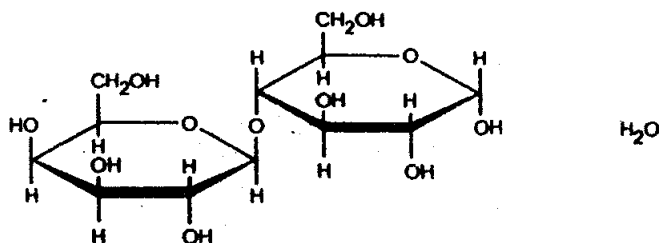
Het etiket vermeldt in het bijzonder:

- indien toepasselijk, of de stof vrij is van bacteriële endotoxinen,
- indien toepasselijk, of de stof geschikt is voor de bereiding van oplossingen voor dialyse.

### LACTOSUM MONOHYDRICUM

1995-187

#### Lactose monohydraat



$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

M, 360,3

#### DEFINITIE

Lactosum monohydricum is het monohydraat van O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose. De stof kan gewijzigd zijn wat haar fysische kenmerken betreft en een wisselende hoeveelheid amorfe lactose bevatten.

#### KENMERKEN

Wit of nagenoeg wit, kristallijn poeder.

Reukloos.

Gemakkelijk, doch langzaam, oplosbaar in water, nagenoeg onoplosbaar in alcohol.

#### IDENTITEIT

*Identiteitsreactie A mag weggelaten worden indien identiteitsreacties B, C en D uitgevoerd worden. Identiteitsreacties B en C mogen weggelaten worden indien identiteitsreacties A en D uitgevoerd worden.*

**A.** Onderzoek met behulp van infraroodspectrofotometrie (V.6.18). Het spectrum vertoont absorptiemaxima waarvan de golflengte en de relatieve intensiteit overeenstemmen met die van de absorptiemaxima van het spectrum van lactose CRS.

**B.** Onderzoek met behulp van dunnelaagchromatografie (V.6.20.2); gebruik silicagel c R als sorbens.

*Te onderzoeken oplossing:* Los op 10 mg in een mengsel van 2 vol. dln. water en 3 vol. dln. methanol R en verdun tot 20 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

*Vergelijkingsoplossing (a):* Los op 10 mg lactose CRS in een mengsel van 2 vol. dln. water en 3 vol. dln. methanol R en verdun tot 20 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

*Vergelijkingsoplossing (b):* Los op 10 mg fructose CRS, 10 mg glucose CRS, 10 mg lactose CRS en 10 mg saccharose CRS in een mengsel van 2 vol. dln. water en 3 vol. dln. methanol R en verdun tot 20 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

Breng afzonderlijk op de plaat 2 µl van elke oplossing en droog zorgvuldig de opgebrachte hoeveelheden. Ontwikkel over een afstand van 15 cm met een mengsel van 10 vol. dln. water, 15 vol. dln. methanol R, 25 vol. dln. watervrij azijnzuur R en 50 vol. dln. dichloorethaan R, nauwkeurig afgemeten daar een kleine overmaat water de oplossing troebel maakt. Droog de plaat in een warme luchtstroom. Ontwikkel onmiddellijk een tweede maal met een nieuwe hoeveelheid mobiele fase. Droog de plaat in een warme luchtstroom. Besproei gelijkmatig met een oplossing die 0,5 g thymol R bevat in een mengsel van 5 ml zwavelzuur R en 95 ml alcohol R. Verwarm bij 130 °C gedurende 10 min. De hoofdvlek op het chromatogram verkregen met de te onderzoeken oplossing is gelijkwaardig aan de hoofdvlek op het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (a) zowel wat betreft plaats, kleur en afmetingen. Het onderzoek is slechts geldig indien het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (b) vier duidelijk gescheiden vlekken vertoont.

**C.** Los op 0,25 g in 5 ml water. Voeg toe 5 ml ammonia R. Verwarm in een waterbad bij 80 °C gedurende 10 min. Er vormt zich een rode kleur.

D. De stof voldoet aan het onderzoek "Water" (zie Zuiverheid).

#### ZUIVERHEID

**Uiterlijk van de oplossing:** Los op 1,0 g in water onder verwarmen bij 50 °C. Verdun tot 10 ml met water en laat bekoelen. De oplossing is helder (V.6.1) en niet sterker gekleurd dan vergelijkingsoplossing GB<sub>7</sub> (Methode II, V.6.2).

**Aciditeit of alkaliteit:** Los op 6,0 g in 25 ml koolstofdioxidevrij water R onder verwarmen tot koken. Koel de oplossing af en voeg toe 0,3 ml fenolftaleïneoplossing R. De oplossing is kleurloos. De kleuromslag van de indicator naar roze vereist niet meer dan 0,4 ml natriumhydroxide 0,1 N.

**Specifiek draaiingsvermogen (V.6.6):** Los op 10,0 g in 80 ml water onder verwarmen bij 50 °C. Laat bekoelen en voeg toe 0,2 ml verdunde ammonia R1. Laat staan gedurende 30 min en verdun tot 100,0 ml met water. Het specifiek draaiingsvermogen, berekend op de watervrije stof, bedraagt + 54,4° tot + 55,9°.

**Absorptie (V.6.19):** Los op 1,0 g in kokend water en verdun tot 10,0 ml met hetzelfde oplosmiddel (oplossing A). De absorptie van de oplossing, gemeten bij 400 nm, is niet groter dan 0,04. Verdun 1,0 ml oplossing A tot 10,0 ml met water. Onderzoek de oplossing tussen 210 nm en 300 nm. De absorptie gemeten tussen 210 nm en 220 nm is niet groter dan 0,25. De absorptie gemeten tussen 270 nm en 300 nm is niet groter dan 0,07.

**Zware metalen (V.3.2.8):** Los op, onder verwarmen, 4,0 g in water, voeg toe 1 ml zoutzuur 0,1 N. en verdun tot 20 ml met water. 12 ml oplossing voldoet aan grensreactie A op zware metalen (5 ppm). Bereid de vergelijkingsoplossing met behulp van oplossing 1 ppm lood (Pb) R.

**Water (V.3.5.6):** Het watergehalte, bepaald op 0,50 g volgens de semi-microbepaling, bedraagt 4,5 procent tot 5,5 procent. Gebruik een mengsel van 1 vol. dl. formamide R en 2 vol. dln. methanol R als oplosmiddel.

**Sulfaatas:** Voeg toe aan 1,0 g 1 ml zwavelzuur R. Verdamp tot droog in een waterbad en gloei tot constante massa. De massa van de sulfaatas bedraagt niet meer dan 1,0 mg (0,1 procent).

**Microbiële besmetting:** De stof bevat niet meer dan 10<sup>2</sup> leefbare micro-organismen per gram, bepaald met de plaatmethode (V.2.1.8.1) en voldoet aan het onderzoek op *Escherichia coli* (V.2.1.8.2).

#### BEWARING

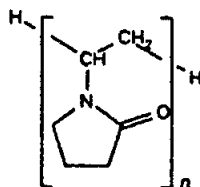
In luchtdichte recipiënten.

#### POVIDONUM

1995-685

Povidon

Polyvidon



(C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO)<sub>n</sub>

M<sub>r</sub> (111,1)<sub>n</sub>

#### DEFINITIE

Povidonum is poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]een en bestaat uit rechtlijnige polymeren van 1-vinylpyrrolidin-2-on. Povidon bevat niet minder dan 11,5 procent en niet meer dan 12,8 procent stikstof, berekend op de watervrije stof. De verschillende povidontypen zijn gekenmerkt door hun viscositeit in oplossing, uitgedrukt door de constante K. De constante K van povidon is niet lager dan 85,0 procent en niet hoger dan 115,0 procent van de nominale waarde wanneer deze kleiner of gelijk is aan 15. De constante K van povidon is niet lager dan 90,0 procent en niet hoger dan 105,0 procent van de nominale waarde of de gemiddelde waarde van het nominale interval wanneer deze of de gemiddelde waarde van het nominale interval groter is dan 15.

#### KENMERKEN

Wit of geelwit poeder of schuifers. Hygroscopisch.

Gemakkelijk oplosbaar in water, alcohol en methanol, moeilijk oplosbaar in aceton, nagenoeg onoplosbaar in ether.

#### IDENTITEIT

*Identiteitsreactie A mag weggelaten worden indien identiteitsreacties B, C, D en E uitgevoerd worden. Identiteitsreacties B, C en D mogen weggelaten worden indien identiteitsreacties A en E uitgevoerd worden.*

**A.** Onderzoek met behulp van infraroodspectrofotometrie (V.6.18). Het spectrum vertoont absorptiemaxima waarvan de golflengte en de relatieve intensiteit overeenstemmen met die van de absorptiemaxima van het spectrum van povidon CRS. Onderzoek beide stoffen na drogen bij 105 °C gedurende 6 uur. Neem het spectrum op met behulp van 4 mg stof.

**B.** Voeg toe aan 0,4 ml oplossing S1 (zie Zuiverheid) 10 ml water, 5 ml verdund zoutzuur R en 2 ml kaliumdichromaatoplossing R. Er ontstaat een oranjegeel neerslag.

**C.** Voeg toe aan 1 ml oplossing S1 0,2 ml dimethylaminobenzaldehydoplossing R1 en 0,1 ml zwavelzuur R. Er ontstaat een roze kleur.

**D.** Voeg toe aan 0,1 ml oplossing S1 5 ml water en 0,2 ml jood 0,1 N. Er ontstaat een rode kleur.

**E.** De stof is gemakkelijk oplosbaar in water.

#### ZUIVERHEID

**Oplossing S:** Los op 1,0 g in koolstofdioxidevrij water R en verdun tot 20 ml met hetzelfde oplosmiddel. Voeg de stof in kleine hoeveelheden aan het water toe, onder mengen met behulp van een magnetische roerder.

**Oplossing S1:** Los op 2,5 g in koolstofdioxidevrij water R en verdun tot 25 ml met hetzelfde oplosmiddel. Voeg de stof in kleine hoeveelheden aan het water toe, onder mengen met behulp van een magnetische roerder.

**Uiterlijk van de oplossing:** Oplossing S is helder (V.6.1) en niet sterker gekleurd dan vergelijkingsoplossing B<sub>6</sub>, GB<sub>6</sub> of R<sub>6</sub> (Methode II, V.6.2).

**pH (V.6.3.1):** De pH van oplossing S bedraagt 3,0 tot 5,0 voor povidon waarvan de constante K niet meer bedraagt dan 30. De pH van oplossing S bedraagt 4,0 tot 7,0 voor povidon waarvan de constante K meer dan 30 bedraagt.

**Aldehyden:**

**Te onderzoeken oplossing:** Los op 1,0 g in bufferoplossing (kaliummonowaterstoffsosfaat) pH 9,0 R en verdun tot 100,0 ml met hetzelfde oplosmiddel. Sluit de recipiënt hermetisch af en verwarm bij 60 °C gedurende één uur. Laat bekoelen tot kamertemperatuur.

**Vergelijkingsoplossing:** Los op 0,100 g vers gedestilleerd acetaldehyd R in water bij 4 °C en verdun tot 200,0 ml met hetzelfde oplosmiddel. Laat staan bij 4°C gedurende 20 uur. Verdun 1,0 ml oplossing tot 100,0 ml met bufferoplossing (kaliummonowaterstoffsosfaat) pH 9,0 R.

Breng in drie identieke cuvetten voor spectrofotometrie, met een laagdikte van 1 cm, respectievelijk 0,5 ml te onderzoeken oplossing, 0,5 ml vergelijkingsoplossing en 0,5 ml water (blanco). Voeg toe aan elke cuvet 2,5 ml bufferoplossing (kaliummonowaterstoffsosfaat) pH 9,0 R en 0,2 ml nicotinamide-adeninedinucleotide-oplossing R. Meng en sluit hermetisch af. Laat staan bij 22 ± 2 °C gedurende 2 min tot 3 min. Meet de absorptie (V.6.19) van elke oplossing bij 340 nm met gebruik van water als compensatievloeistof. Voeg toe aan elke cuvet 0,05 ml aldehyd-dehydrogenase-oplossing R. Meng en sluit hermetisch af. Laat staan bij 22 ± 2 °C gedurende 5 minuten. Meet de absorptie van elke oplossing bij 340 nm met gebruik van water als compensatievloeistof. Bereken het gehalte aan acetaldehyd met behulp van de formule .

$$\frac{(A_{t2} - A_{t1}) - (A_{b2} - A_{b1})}{(A_{s2} - A_{s1}) - (A_{b2} - A_{b1})} \times \frac{100000 \times C}{m}$$

A<sub>t1</sub>=absorptie, verkregen met de te onderzoeken oplossing vóór toevoegen van aldehyd-dehydrogenase.

A<sub>t2</sub>=absorptie, verkregen met de te onderzoeken oplossing na toevoegen van aldehyd-dehydrogenase.

A<sub>s1</sub>=absorptie, verkregen met de vergelijkingsoplossing vóór toevoegen van aldehyd-dehydrogenase.

A<sub>s2</sub>=absorptie, verkregen met de vergelijkingsoplossing na toevoegen van aldehyd-dehydrogenase.

A<sub>b1</sub>=absorptie, verkregen met de blanco vóór toevoegen van aldehyd-dehydrogenase.

A<sub>b2</sub>=absorptie, verkregen met de blanco na toevoegen van aldehyd-dehydrogenase.

m=massa van povidon, in gram, berekend op de watervrije stof.

C=concentratie aan acetaldehyd (mg/ml) in de vergelijkingsoplossing.

Het gehalte aan aldehyden, uitgedrukt in acetaldehyd, bedraagt niet meer dan 500 ppm.

**Peroxiden:** Los op 2,0 g in 50 ml water. Voeg toe aan 25 ml oplossing 2 ml titaantrichloride-zwavelzuurreagens R. Laat staan gedurende 30 min. Meet de absorptie (V.6.19) van de oplossing bij 405 nm met gebruik van een mengsel van 25 ml 4 procent m/V oplossing van de te onderzoeken stof en 2 ml 13 procent V/V oplossing van zwavelzuur R als compensatievloeistof. De absorptie is niet groter dan 0,35 (400 ppm berekend als H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

**Hydrazine:** Onderzoek met behulp van dunnelaagchromatografie (V.6.20.2); gebruik gesilaniseerd silicagel H R als sorbers.

*Gebruik vers bereide oplossingen.*

**Te onderzoeken oplossing:** Los op 2,5 g in 25 ml water. Voeg toe 0,5 ml 5 procent m/V oplossing van salicylaldehyd R in methanol R, meng en verwarm in een waterbad bij 60 °C gedurende 15 min. Laat bekoelen. Voeg toe 2,0 ml toluen R, schud gedurende 2 min en centrifugeer. Gebruik de heldere, bovenste laag.

**Vergelijkingsoplossing:** Los op 9 mg salicylaldehydazine R in toluen R en verdun tot 100 ml met hetzelfde oplosmiddel. Verdun 1 ml van deze oplossing tot 10 ml met toluen R.

Breng afzonderlijk op de plaat 10 µl van elke oplossing. Ontwikkel met een mengsel van 1 vol. dl. water en 2 vol. dl. methanol R over een afstand van 15 cm. Laat de plaat drogen aan de lucht en beoordeel in ultraviolet licht bij 365 nm. Indien op het chromatogram verkregen met de te onderzoeken oplossing een vlek zichtbaar is die overeenkomt met salicylaldehydazine R, dan is deze niet sterker dan de vlek op het chromatogram verkregen met de vergelijkingsoplossing (1 ppm hydrazine).

**Vinylpyrrolidon:** Onderzoek met behulp van vloeistofchromatografie (V.6.20.4).

**Te onderzoeken oplossing:** Los op 0,25 g in de mobiele fase en verdun tot 10,0 ml met mobiele fase.

**Vergelijkingsoplossing (a):** Los op 50 mg 1-vinylpyrrolidin-2-on R in methanol R en verdun tot 100,0 ml met hetzelfde oplosmiddel. Verdun 1,0 ml oplossing tot 100,0 ml met methanol R. Verdun 5,0 ml van deze oplossing tot 100,0 ml met mobiele fase.

**Vergelijkingsoplossing (b):** Los op 10 mg 1-vinylpyrrolidin-2-on R en 0,5 g vinylacetaat R in methanol R en verdun tot 100,0 ml met hetzelfde oplosmiddel. Verdun 1,0 ml oplossing tot 100,0 ml met mobiele fase.

De chromatografie kan uitgevoerd worden met behulp van:

- een kolom in roestvrij staal met een lengte van 0,25 m en een inwendige diameter van 4 mm, en een prekolom met een lengte van 0,025 m en een inwendige diameter van 4 mm, beiden gevuld met silicagel (octylsilyl) voor chromatografie R (5 µm),

- een mobiele fase bestaande uit een mengsel van 1 vol. dl. methanol R en 4 vol. dl. water,

- een spectrofotometer, ingesteld op 254 nm, als detector.

Behoud de temperatuur van de kolom op 40 °C.

Spuut in 50 µl vergelijkingsoplossing (a). Pas het debiet zodanig aan dat de retentietijd van de piek die overeenkomt met 1-vinylpyrrolidin-2-on ongeveer 10 min bedraagt. Pas de gevoeligheid van de detector zodanig aan dat de hoogte van de piek die overeenkomt met 1-vinylpyrrolidin-2-on in het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing

(a) niet minder dan 70 procent bedraagt van de totale uitwijking van de recorder. Spuit in 50 µl vergelijkingsoplossing (b). Het onderzoek is slechts geldig indien in het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (b) de resolutie tussen de pieken die respectievelijk overeenkomen met 1-vinylpyrrolidin-2-on en met vinylacetaat ten minste 2,0 bedraagt. Spuit in 5 maal 50 µl vergelijkingsoplossing (a). Het onderzoek is slechts geldig indien de relatieve standaarddeviatie van de oppervlakte van de piek die overeenkomt met 1-vinylpyrrolidin-2-on niet meer bedraagt dan 2,0 procent. Spuit in 50 µl te onderzoeken oplossing. Spoel na elke injectie van de te onderzoeken oplossing de prekolom door er gedurende 30 min en in de omgekeerde richting mobiele fase te laten doorstromen, met eenzelfde debiet als gebruikt in het onderzoek.

Bereken het gehalte aan 1-vinylpyrrolidin-2-on uit het oppervlakte van de pieken. Het gehalte aan 1-vinylpyrrolidin-2-on bedraagt niet meer dan 10 ppm.

**Zware metalen (V.3.2.8):** 2,0 g voldoet aan grensreactie D op zware metalen (10 ppm). Bereid de vergelijkingsoplossing met behulp van 2,0 ml oplossing 10 ppm lood (Pb) R.

**Water (V.3.5.6):** Het watergehalte, bepaald op 0,500 g volgens de semi-microbepaling, bedraagt niet meer dan 5,0 procent.

**Sulfaatas (V.3.2.14):** De massa van de sulfaatas van 1,0 g bedraagt niet meer dan 1,0 mg (0,1 procent).

**Viscositeit, uitgedrukt als constante K:** Bereid een 5 procent *m/V* oplossing wanneer de nominale waarde van de constante *K* gelijk of kleiner is dan 18. Bereid een 1 procent *m/V* oplossing wanneer de nominale waarde van de constante *K* groter is dan 18. Bereid een 0,1 procent *m/V* oplossing wanneer de nominale waarde van de constante *K* groter is dan 95. Laat staan gedurende één uur. Bepaal de viscositeit (V.6.7.1) van de oplossing bij 25 °C met behulp van viscosimeter Nr. 1 met een uitlooptijd van ten minste 100 s. Bereken de constante *K* met de formule :

$$\frac{1,5 \log \eta - 1}{0,15 + 0,003 c} + \frac{\sqrt{300 c \log \eta + (c + 1,5 c \log \eta)^2}}{0,15 c + 0,003 c^2}$$

*c* = concentratie in procent *m/V* van de te onderzoeken stof, berekend op de watervrije stof,

*η* = viscositeit van de oplossing, uitgedrukt ten opzichte van water.

#### GEHALTE

Breng in een mineralisatiekolf 100,0 mg (*m* mg) en voeg toe 5 g van een mengsel van 1 g kopersulfaat R, 1 g titaandioxide R en 33 g kaliumsulfaat R, evenals drie glasparsels. Verwijder de vaste deeltjes die aan de hals van de kolf kleven door naspoelen met een weinig water. Voeg toe 7 ml zwavelzuur R, laat de vloeistof langs de wand van de kolf aflopen en meng vervolgens met een cirkelvormige beweging. Sluit de kolf niet-hermetisch af, bijvoorbeeld met behulp van een peervormige ampul in geblazen glas, om een overmatig verlies van zwavelzuur te vermijden. Verwarm eerst geleidelijk, verhoog vervolgens de temperatuur tot hevig koken met condensatie van het zwavelzuur op de halswand van de kolf. Neem de nodige voorzorgen om een oververhitting van het bovenste deel van de kolf te voorkomen. Zet het verwarmen verder gedurende 45 min. Koel af, los het vaste deel op door aan het mengsel voorzichtig 20 ml water toe te voegen en koel verder af. Breng de inhoud in een stoomdestillatie-apparaat. Voeg toe, met gebruik van een trechter, 30 ml sterke natriumhydroxide-oplossing R en spoel de trechter zorgvuldig na met 10 ml water. Destilleer onmiddellijk door de waterdamp te leiden door het mengsel. Vang ongeveer 80 ml tot 100 ml van het destillaat op in een mengsel van 30 ml 4 procent *m/V* oplossing van boorzuur R, 3 druppels broomcresolgroen-methylrood-oplossing R en een voldoende hoeveelheid water zodat het uiteinde van de koeler in dit mengsel dompelt. Laat bij het einde van de destillatie de opvangreceptiënt zakken zodat het uiteinde van de koeler zich boven het oppervlak van de zure oplossing bevindt. Spoel het uiteinde van de koeler na met een weinig water. Titreer het destillaat met behulp van zwavelzuur 0,05 N, tot de kleur van de oplossing omgaat van groen over lichtgrijsblauw naar lichtroodvioletgrijs (*n*<sub>1</sub> ml zwavelzuur 0,05 N).

Herhaal de bepaling en vervang het povidon door 100 mg dextrose R (*n*<sub>2</sub> ml zwavelzuur 0,05 N).

$$\text{Het stikstofgehalte, uitgedrukt in procent} = \frac{0,7004 (n_1 - n_2)}{m} \times 100$$

#### BEWARING

Buiten invloed van vocht

#### ETIKETTERING

Het etiket van de receptiënt vermeldt de nominale waarde van de constante *K*

#### VII 11 REAGENTIA

**Aldehyd-dehydrogenase.** - Een enzym verkregen uit bakkersgist dat acetaldehyd oxideert tot azijnzuur in aanwezigheid van nicotinamide-adeninedinucleotide, kaliumzouten en tholen, bij een pH van 8,0.

**Aldehyd-dehydrogenase-oplossing.** Los op een hoeveelheid aldehyd-dehydrogenase R, equivalent aan 70 eenheden, in water en verdun tot 10 ml met water. Deze oplossing is stabiel gedurende 8 uur bij 4 °C.

**Broomcresolgroen-methylrood-oplossing.** Los op 0,15 g broomcresolgroen R en 0,1 g methylrood R in 180 ml ethanol R en verdun tot 200 ml met water.

**Butyrolacton.** - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (*M*, 86,1) Dihydro-2(3H)-furanon, γ-butyrolacton.

Olachtige vloeistof, mengbaar met water, oplosbaar in methanol en ether

*n*<sub>D</sub><sup>25</sup> Ongeveer 1,435

*d*<sub>4</sub>



Kpt. : 204 °C.

Nicotinamide-adeninedinucleotide. -  $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$  ( $M_r$ , 663). NAD\*.

Wit poeder, zeer hygroscopisch, gemakkelijk oplosbaar in water.

Nicotinamide-adeninedinucleotide-oplossing. Los op 40 mg nicotinamide-adeninedinucleotide R in water en verdun tot 10 ml met hetzelfde oplosmiddel. Bereid onmiddellijk vóór gebruik.

Salicylaldehyd. -  $C_7H_6O_2$  ( $M_r$ , 122,1). 2-Hydroxybenzaldehyd.

Heldere, kleurloze, olieachtige vloeistof, met sterke, kenmerkende reuk.

$d_{20}^{20}$  : Ongeveer 1,167.

20

$n_D^{20}$  : Ongeveer 1,574.

D

Smpt.: Ongeveer - 7 °C.

Kpt. : Ongeveer 196 °C.

Salicylaldehydazine. -  $C_{14}H_{12}N_2O_2$  ( $M_r$ , 240,3). 2,2'-Azino-dimethyldifenol.

Bereiding: Los op 0,30 g hydrazinesulfaat R in 5 ml water, voeg toe 1 ml sterk azijnzuur R en 2 ml vers bereide, 20 procent V/V oplossing van salicylaldehyd R in 2-propanol R. Meng en laat staan tot een geel neerslag ontstaat. Schud tweemaal, telkens met 15 ml dichloormethaan R. Verzamel de organische lagen en droog ze op watervrij natriumsulfaat R. Laat bezinken of filtreer de oplossing en verdamp tot droog. Kristalliseer om, onder afkoelen, in een mengsel van 40 vol. dlh. methanol R en 60 vol. dlh. toluen R. Droog de kristallen in het luchtledig.

Smpt. : Ongeveer 213 °C.

Chromatografie: Bij onderzoek zoals beschreven bij het onderzoek "Hydrazine" in de monografie "Povidonum" vertoont het chromatogram slechts één enkele vlek.

Titaantrichloride. -  $TiCl_3$  ( $M_r$ , 154,3). Titaan(III) chloride.

Roodviolet, vervloeiende kristallen, oplosbaar in water en alcohol, nagenoeg onoplosbaar in ether.

Smpt. : Ongeveer 440 °C.

Titaantrichloride-oplossing: 15 procent m/V oplossing in zoutzuur met 10 procent m/V HCl.

$d_{20}^{20}$  : Ongeveer 1,19.

20

Titaantrichloride-zwavelzuurreagens: Meng voorzichtig 20 ml titaantrichloride-oplossing R met 13 ml zwavelzuur R. Voeg toe een voldoende hoeveelheid sterke waterstofperoxideoplossing R om een gele kleur te verkrijgen. Verwarm de oplossing tot witte dampen ontwijken. Laat bekoelen. Voeg water toe en herhaal het verwarmen en het toevoegen van water tot een kleurloze oplossing verkregen wordt. Verdun tot 100 ml met water.

Vinylacetaat. -  $C_4H_6O_2$  ( $M_r$ , 86,10).

$d_{20}^{20}$  : Ongeveer 0,930.

20

Smpt. : Ongeveer -93 °C.

Kpt. : Ongeveer 72 °C.

1-Vinylpyrrolidin-2-on. -  $C_6H_9NO$  ( $M_r$ , 111,1). Bevat niet minder dan 99,0 procent  $C_6H_9NO$ .

Heldere, kleurloze oplossing.

Water (V.3.5.6): Niet meer dan 0,1 procent bepaald op 2,5 g volgens de semi-microbepaling. Gebruik als oplosmiddel een mengsel van 50 ml waterrijke methanol R en 10 ml butyrolacton R.

Gehalte. Onderzoek met behulp van gaschromatografie (V.6.20.3).

De chromatografie kan uitgevoerd worden met behulp van:

-een kolom in gesmolten kwarts met een lengte van 30 m en een inwendige diameter van 0,5 mm, waarvan de inwendige wand bedekt is met een laag van 1,0  $\mu$ m dikte van macrogol 20000 R,

-helium voor chromatografie R als draaggas,

-een vlamionisatiedetecter.

Behoud de temperatuur van de injectieruimte op 190 °C, en programmeer de temperatuur van de kolom als volgt: Behoud de temperatuur op 80 °C gedurende één minuut; voer daarna de temperatuur op met 10 °C per minuut tot 190 °C. Behoud deze temperatuur gedurende 15 min. Spuit in 0,3  $\mu$ l van de te onderzoeken stof en pas het debiet van het draaggas zodanig aan dat de retentietijd van de piek die oversenkomt met 1-vinylpyrrolidin-2-on ongeveer 17 min bedraagt. Bereken het gehalte, in procent, aan  $C_6H_9NO$  met inwendige normalisatie.

### VII.1.3. BUFFEROPLOSSINGEN

Bufferoplossing (kaliummonowaterstoffsosfaat) pH 9,0. Los op 1,74 g kaliummonowaterstoffsosfaat R in 80 ml water, breng, zo nodig, de pH op de juiste waarde (V.6.3.1) en verdun tot 100,0 ml met water.

### VII.2.2. TITERVLOEISTOFFEN

Zwavelzuur 0,05 N. Verdun 50,0 ml zwavelzuur 1N. tot 1000,0 ml met water.

Bepaling van de titer. Bepaal de titer volgens de aanwijzingen gegeven voor "Zwavelzuur 1 N." , gebruik 50,0 mg natriumcarbonaat RV opgelost in 20 ml water.

1 ml zwavelzuur 0,05 N. = 2,65 mg  $Na_2CO_3$ .

## RHAMNI PURSHIANI CORTEX

1995-105

cascara

Rhamni purshiani cortex bestaat uit de gehele of gefragmenteerde, gedroogde bast van *Rhamnus purshianus* D.C. (*Frangula purshiana* (D.C.) A. Gray ex J.C. Cooper) en bevat niet minder dan 8,0 procent hydroxyantraceenheterosiden, waarvan niet minder dan 60 procent bestaat uit cascarosiden, beide groepen uitgedrukt in cascaroside A ( $C_{27}H_{32}O_{14}$ ;  $M_r$ , 580,5) en berekend op de gedroogde stof.

**KENMERKEN**

Cascarabast heeft een zwakke, kenmerkende reuk.

Cascarabast vertoont de macroscopische en microscopische kenmerken, beschreven bij identiteit A en B.

**IDENTITEIT**

**A.** De bast bestaat uit licht gebogen of nagenoeg platte stukken, met een dikte van 1 mm tot 5 mm en van zeer verschillende lengte en breedte. Het uitwendig oppervlak is grijs of donkergrijsbruin, vertoont een beperkt aantal dwarsgerichte lenticellen. Het is gewoonlijk min of meer bedekt met witachtige korstmossen, bladmosse en levermossen. Het inwendige oppervlak is geel tot roodbruin of bijna zwart en overlangs fijngestreept. Het kleurt rood na toevoegen van alkaliën. De gele breuk is kort en korrelig aan de buitenzijde en enigszins vezelig aan de binnenzijde.

**B.** Breng tot poeder (355). Het poeder is geelbruin. Beoordeel onder een microscoop met gebruik van chloralhydratoplossing R. Het poeder vertoont volgende kenmerken: groepen gedeeltelijk verhoutte bastvezels, vergezeld van rijen kristalscheden met prisma's van calciumoxalaat; groepen steencellen, omgeven door kristalscheden; kristalsterren van calciumoxalaat; parenchymcellen met gele kleurstof die donkerrood kleurt door toevoegen van alkaliën; kurkcellen en vaak epifytenresten. Deze laatste kunnen gehele of fragmenten van bladeren van levermossen zijn, waarvan de bladschijf zonder hoofdnerf bestaat uit één enkele laag isodiametrische cellen, of bladmosse waarvan de bladschijf uit één laag langgerekte cellen bestaat, met een hoofdnerf uit meerdere cellagen.

**C.** Beoordeel het chromatogram verkregen bij het onderzoek "Andere *Rhamnus* soorten; anthronen" na besproeien met een 5 procent *m/V* oplossing van kaliumhydroxide R in alcohol 50 procent *V/V* en verwarmen. Het chromatogram verkregen met de te onderzoeken oplossing vertoont meerdere roodbruine banden met verschillende intensiteit: vier zijn weinig opvallend, drie ervan zijn gelegen ongeveer in het midden van het chromatogram en één in het onderste derde deel, terwijl een sterk gekleurde band in het bovenste derde deel van het chromatogram zichtbaar is. Onderzoek de plaat in ultraviolet licht bij 365 nm. Het chromatogram verkregen met de te onderzoeken oplossing vertoont meerdere banden met een gelijke fluorescentie, gelegen boven en vooral onder de band die overeenkomt met barbaloïne.

**D.** Verwarm in een waterbad 0,2 g poeder (180) met 50 ml water gedurende 15 min. Laat bekoelen en filtreer. Voeg toe aan 10 ml filtraat 20 ml zoutzuur R1 en verwarm in een waterbad gedurende 15 min. Laat bekoelen, breng de oplossing over in een scheidrecter en schud driemaal uit, telkens met 20 ml ether R. Bewaar de waterlaag (oplossing A).

a) Schud de verzamelde etherextracten uit met 10 ml verdunde ammonia R2. Er vormt zich een roodviolette kleur in de waterlaag.

b) Breng oplossing A in een kleine kolf, voeg toe 5 g ferrichloride R en verwarm in een waterbad gedurende 30 min. Laat bekoelen, breng de oplossing over in een scheidrecter en schud uit met 15 ml ether R. Was de etherlaag met 10 ml water, verwijder het water en schud de etherlaag met 5 ml verdunde ammonia R2. Er vormt zich een rode kleur in de waterlaag.

**ZUIVERHEID**

**Andere *Rhamnus* soorten; anthronen:** Onderzoek met behulp van dunnelaagchromatografie (V.6.20.2); gebruik een plaat met geschikt silicagel als sorbens.

*Te onderzoeken oplossing:* Verwarm tot koken 0,5 g poeder (180) met 5 ml alcohol 70 procent *V/V*. Centrifugeer na bekoelen, giet de bovenstaande vloeistof onmiddellijk af en gebruik deze oplossing binnen de 30 min.

*Vergelijkingsoplossing:* Los op 20 mg barbaloïne R in alcohol 70 procent *V/V* en verdun tot 10 ml met hetzelfde oplosmiddel.

Breng afzonderlijk op de plaat, onder vorm van een band, 10 µl van elke oplossing. Ontwikkel met een mengsel van 13 vol. dln. water, 17 vol. dln. methanol R en 100 vol. dln. ethylacetaat R over een afstand van 10 cm. Laat de plaat drogen gedurende 5 min. Besproei met ongeveer 10 ml 5 procent *m/V* oplossing van kaliumhydroxide R in alcohol 50 procent *V/V* en verwarm bij 100 - 105 °C gedurende 15 min. Beoordeel onmiddellijk na verwarmen. Het chromatogram verkregen met de vergelijkingsoplossing vertoont in het midden een roodbruine band die overeenkomt met barbaloïne. Beoordeel de plaat in ultraviolet licht bij 365 nm. De band die overeenkomt met barbaloïne vertoont een sterke, geelbruine fluorescentie. Het chromatogram verkregen met de te onderzoeken oplossing vertoont geen enkele blauw fluorescerende band in het onderste deel en er is geen oranjebruine fluorescerende band zichtbaar tussen de band die overeenkomt met barbaloïne en deze van de cascarosiden.

Breng op een andere plaat, onder vorm van een band, 10 µl van de te onderzoeken oplossing, en ontwikkel zoals hierboven beschreven. Laat de plaat gedurende maximum 5 min drogen. Besproei onmiddellijk met een 0,5 procent *m/V* oplossing van nitrotetrazoliumblauw R in methanol R. Beoordeel onmiddellijk het chromatogram. Er ontstaat geen enkele violette of grijsblauwe band.

**Vreemde bestanddelen (V.4.2):** Het gehalte aan vreemde bestanddelen bedraagt niet meer dan 1 procent.

**Massaverlies na drogen (V.6.22):** Na drogen van 1,000 g poeder (180) in een droogstoom bij 100 - 105 °C gedurende 2 uur, bedraagt het massaverlies niet meer dan 10,0 procent.

**Totale as (V.3.2.16):** Het gehalte aan totale as bedraagt niet meer dan 7,0 procent.

**GEHALTE**

*Voer de bepaling uit in één dag, buiten invloed van sterk licht.*

Voeg toe onder schudden 1,00 g poeder (180) aan 100 ml kokend water en kook onder schudden gedurende 5 min. Laat bekoelen en verdun tot 100,0 ml met water. Schud, filtreer, en verwijder de eerste 20 milliliter van het filtraat. Breng 10,0 ml filtraat in een scheidrecter, voeg toe 0,1 ml zoutzuur 1 N. en schud tweemaal uit, telkens met 20 ml van een mengsel van 1 vol. dl. ether R en 3 vol. dln. hexaan R. Was de verzamelde organische fracties met 5 ml water, verwijder de organische laag en voeg het waswater bij de waterlaag. Schud de aldus verkregen waterlaag viermaal uit, telkens met 30 ml ethylacetaat R vooraf met water verzadigd (1). Laat telkens staan tot de organische laag helder wordt. Verzamel de ethylacetaatoplossingen. Gebruik de waterlaag voor de bepaling van de cascarosiden en de organische laag voor de bepaling van de hydroxyantraceenheterosiden, andere dan cascarosiden.

*Hydroxyantraceenheterosiden, andere dan cascarosiden:* Breng de organische laag in een geschikte kolf, destilleer het oplosmiddel af en damp in tot nagenoeg droog. Los de rest op in 0,3 ml tot 0,5 ml methanol R. Breng de oplossing over in een maatkolf, was de eerste kolf met warm water en voeg het waswater toe aan de methanoloplossing. Laat bekoelen en verdun tot 50,0 ml met water. Breng 20,0 ml van deze oplossing in een rondbodemkolf van 100 ml met ingeslepen hals, die 2 g ferrichloride R en 12 ml zoutzuur R bevat. Bevestig een terugvloeikoeler, plaats de kolf zodanig in een

(1) Ethylacetaat R vooraf met water verzadigd : Voeg toe aan 150 ml ethylacetaat R 15 ml water. Schud gedurende 3 min en laat staan.

waterbad dat het waterpeil hoger is dan dat van de vloeistof in de kolf en verwarm gedurende 4 uur. Breng de oplossing na bekoelen in een scheitrechter. Was de kolf achtereenvolgens met 3 ml tot 4 ml natriumhydroxide 1 N. en 3 ml tot 4 ml water en voeg de wasvloeistoffen toe aan de inhoud van de scheitrechter. Schud vervolgens deze inhoud driemaal uit, telkens met 30 ml van een mengsel van 1 vol. dl. ether R en 3 vol. dln. hexaan R. Was de verzamelde organische lagen tweemaal, telkens met 10 ml water en verwijder de wasvloeistoffen. Verdun de organische laag tot 100,0 ml met hetzelfde mengsel van ether en hexaan. Damp voorzichtig 20,0 ml droog op een waterbad en los de rest op in 10,0 ml 0,5 procent *m/V* oplossing van magnesiumacetaat R in methanol R. Meet de absorptie (V.6.19) bij 515 nm; gebruik methanol R als compensatievloeistof.

Bereken het gehalte, in procent, aan hydroxyanthraceenheterosiden, uitgedrukt in cascaroside A, met behulp van de formule:

$$\frac{A \times 6,95}{m}$$

met 180 als specifieke absorptie.

A=absorptie bij 515 nm,

m=hoeveelheid afgewogen in gram.

Meet eveneens de absorptie van de te onderzoeken oplossing bij 440 nm. Als de verhouding van de absorpties gemeten bij 515 nm en bij 440 nm kleiner is dan 2,4 is het resultaat van de bepaling niet bruikbaar en moet deze worden herhaald.

*Cascarosiden*: Verdun de waterlaag bestemd voor deze bepaling tot 50,0 ml met water. Behandel 20,0 ml van de oplossing zoals hoger beschreven voor de bepaling van hydroxyanthraceenheterosiden, andere dan cascarosiden.

Bereken het gehalte, in procent, aan cascarosiden, uitgedrukt in cascaroside A, met behulp van de formule:

$$\frac{A \times 6,95}{m}$$

met 180 als specifieke absorptie.

A=absorptie bij 515 nm,

m=hoeveelheid afgewogen in gram.

Meet eveneens de absorptie van de te onderzoeken oplossing bij 440 nm. Als de verhouding van de absorpties gemeten bij 515 nm en bij 440 nm kleiner is dan 2,7 is het resultaat van de bepaling niet bruikbaar en moet deze worden herhaald.

BEWARING

In goed gesloten recipiënten, buiten invloed van licht.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 15 maart 1996.

ALBERT

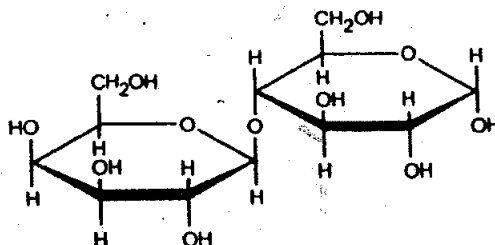
Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid, en Pensioenen,  
M. COLLA

Bijlage II

LACTOSUM ANHYDRICUM

Watervrije lactose



$C_{12}H_{22}O_{11}$

DEFINITIE

Lactosum anhydricum is het O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose of een mengsel van O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose en O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose.

KENMERKEN

Wit of nagenoeg wit, kristallijn poeder.

Reukloos.

$M_r$  342,3

Gemakkelijk, doch langzaam, oplosbaar in water, nagenoeg onoplosbaar in alcohol.

#### IDENTITEIT

*Identiteitsreactie A mag weggelaten worden indien identiteitsreacties B, C en D uitgevoerd worden. Identiteitsreacties B en C mogen weggelaten worden indien identiteitsreacties A en D uitgevoerd worden.*

**A.** Onderzoek met behulp van infraroodspectrofotometrie (V.6.18). Het spectrum vertoont absorptiemaxima waarvan de golflengte en de relatieve intensiteit overeenstemmen met die van de absorptiemaxima van het spectrum van waterrijke lactose CRS.

**B.** Onderzoek met behulp van dunnelaagchromatografie (V.6.20.2); gebruik silicagel G R als sorbens.

*Te onderzoeken oplossing:* Los op 10 mg in een mengsel van 2 vol. dln. water en 3 vol. dln. methanol R en verdun tot 20 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

*Vergelijkingsoplossing (a):* Los op 10 mg waterrijke lactose CRS in een mengsel van 2 vol. dln. water en 3 vol. dln. methanol R en verdun tot 20 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

*Vergelijkingsoplossing (b):* Los op 10 mg glucose CRS, 10 mg waterrijke lactose CRS, 10 mg fructose CRS en 10 mg saccharose CRS in een mengsel van 2 vol. dln. water en 3 vol. dln. methanol R en verdun tot 20 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

Breng afzonderlijk op de plaat 2 µl van elke oplossing en droog zorgvuldig de opgebrachte hoeveelheden. Ontwikkel over een afstand van 15 cm met een mengsel van 10 vol. dln. water, 15 vol. dln. methanol R, 25 vol. dln. waterrijke azijnzuur R en 50 vol. dln. dichloorethaan R, nauwkeurig afgemeten daar een kleine overmaat water de oplossing troebel maakt. Droog de plaat in een warme luchtstroom. Ontwikkel onmiddellijk een tweede maal met een nieuwe hoeveelheid mobiele fase. Droog de plaat in een warme luchtstroom. Bespreek gelijkmatig met een oplossing die 0,5 g thymol R bevat in een mengsel van 5 ml zwavelzuur R en 95 ml alcohol R. Verwarm bij 130 °C gedurende 10 min. De hoofdvlek op het chromatogram verkregen met de te onderzoeken oplossing is gelijkwaardig aan de hoofdvlek op het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (a) zowel wat betreft plaats, kleur en afmetingen. Het onderzoek is slechts geldig indien het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (b) vier duidelijk gescheiden vlekken vertoont.

**C.** Los op 0,25 g in 5 ml water. Voeg toe 5 ml ammonia R. Verwarm in een waterbad bij 80 °C gedurende 10 min. Er vormt zich een rode kleur.

**D.** De stof voldoet aan het onderzoek "Water" (zie Zuiverheid).

#### ZUIVERHEID

**Uiterlijk van de oplossing:** Los op 1,0 g in water onder verwarmen bij 50 °C. Verdun tot 10 ml met water en laat bekoelen. De oplossing is helder (V.6.1) en niet sterker gekleurd dan vergelijkingsoplossing GB<sub>7</sub> (Methode II, V.6.2).

**Aciditeit of alkaliteit:** Los op 6,0 g in 25 ml koolstofdioxidevrij water R onder verwarmen tot koken. Koel de oplossing af en voeg toe 0,3 ml fenolftaleïneoplossing R. De oplossing is kleurloos. De kleuromslag van de indicator naar roze vereist niet meer dan 0,4 ml natriumhydroxide 0,1 N.

**Specifiek draaiingsvermogen (V.6.6):** Los op 10,0 g in 80 ml water onder verwarmen bij 50 °C. Laat bekoelen en voeg toe 0,2 ml verdunde ammonia R1. Laat staan gedurende 30 min en verdun tot 100,0 ml met water. Het specifiek draaiingsvermogen, berekend op de waterrijke stof, bedraagt + 54,4° tot + 55,9°.

**Absorptie (V.6.19):** Los op 1,0 g in kokend water en verdun tot 10,0 ml met hetzelfde oplosmiddel (oplossing A). De absorptie van de oplossing, gemeten bij 400 nm, is niet groter dan 0,04. Verdun 1,0 ml oplossing A tot 10,0 ml met water. Onderzoek de oplossing tussen 210 nm en 300 nm. De absorptie gemeten tussen 210 nm en 220 nm is niet groter dan 0,25. De absorptie gemeten tussen 270 nm en 300 nm is niet groter dan 0,07.

**Zware metalen (V.3.2.8):** 2,0 g voldoet aan grensreactie C op zware metalen (5 ppm). Bereid de vergelijkingsoplossing met behulp van 1,0 ml oplossing 10 ppm lood (Pb) R.

**Water (V.3.5.6):** Het watergehalte, bepaald op 0,50 g volgens de semi-microbepaling, bedraagt niet meer dan 1,0 procent. Gebruik een mengsel van 1 vol. dl. formamide R en 2 vol. dln. methanol R als oplosmiddel.

**Sulfaatas:** Voeg toe aan 1,0 g 1 ml zwavelzuur R. Verdamp tot droog in een waterbad en gloei tot constante massa. De massa van de sulfaatas bedraagt niet meer dan 1,0 mg (0,1 procent).

**Microbiële besmetting:** De stof bevat niet meer dan 10<sup>2</sup> leefbare micro-organismen per gram, bepaald met de plaattelmethode (V.2.1.8.1) en voldoet aan het onderzoek op *Escherichia coli* (V.2.1.8.2).

**α-lactose en β-lactose:** Dit onderzoek kan uitgevoerd worden om de stof beter te karakteriseren in functie van de beoogde formulering. Dit is geen verplichte bepaling.

Onderzoek met behulp van gaschromatografie (V.6.20.3).

*Te onderzoeken oplossing:* Los op 0,1 mg in 225 µl van een mengsel van 58,5 vol. dln. waterrijke pyridine R, 22 vol. dln. N-(trimethylsilyl)imidazool R en 19,5 vol. dln. dimethylsulfoxide R. Meng voorzichtig en laat vervolgens staan gedurende 20 min.

*Vergelijkingsoplossing:* Los op 0,50 g in water en verdun tot 10,0 ml met hetzelfde oplosmiddel. Verwarm in een waterbad bij 75 °C gedurende 8 - 10 min en laat vervolgens bekoelen. Voeg toe aan 2 µl oplossing 225 µl van een mengsel van 58,5 vol. dln. waterrijke pyridine R, 22 vol. dln. N-(trimethylsilyl)imidazool R en 19,5 vol. dln. dimethylsulfoxide R. Meng voorzichtig en laat vervolgens staan gedurende 20 min.

De chromatografie kan uitgevoerd worden met behulp van:

-een kolom in glas met een lengte van 0,9 m en een inwendige diameter van 4 mm, gevuld met infusoriënaarde (gesilaniseerd) voor gaschromatografie R, geïmpregneerd met 3 procent *m/m* polycyaanpropylmethylfenylmethylsiloxaan R,

-helium voor chromatografie R als draaggas met een debiet van 40 ml per minuut,

-een vlamionisatiedetector.

Behoud de temperatuur van de kolom op 215 °C en van de injectiekamer en van de detector op 275 °C.

Spuut in 2 µl vergelijkingsoplossing. De bepaling is slechts geldig indien de relatieve retentietijden van het gesilyleerde derivaat van α-lactose en het gesilyleerde derivaat van β-lactose respectievelijk ongeveer 0,7 en 1,0 bedragen, en indien de resolutie tussen deze pieken niet minder bedraagt dan 3,0.

Spuut in 2 µl te onderzoeken oplossing.

Bereken het gehalte aan α-lactose, uitgedrukt in procent, met behulp van de formule:

$$\frac{100 S_a}{S_a + S_b}$$

en het gehalte aan β-lactose, uitgedrukt in procent, met behulp van de formule:

$$\frac{100 S_b}{S_a + S_b}$$

$S_a$  = oppervlakte van de piek die overeenkomt met het gesilyleerde derivaat van α-lactose,  
 $S_b$  = oppervlakte van de piek die overeenkomt met het gesilyleerde derivaat van β-lactose.

**Massaverlies na drogen (V.6.22):** Dit onderzoek kan uitgevoerd worden om de stof beter te karakteriseren in functie van de beoogde formulering. Dit is geen verplichte bepaling.

Na drogen van 1,000 g in een droogstoof bij 80 °C gedurende 2 uur, bedraagt het massaverlies niet meer dan 5 mg (0,5 procent).

**BEWARING**

In goed gesloten recipiënten.

#### VII.1.1. REAGENTIA

*N*-(Trimethylsilyl)imidazool.  $C_6H_{12}N_2Si$  ( $M_r$  140,3).

Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

$n_D^{20}$ : 1,4744 tot 1,4764.

D

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 15 maart 1996.

**ALBERT**

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid en Pensioenen,

M. COLLA.

Annexe I

#### NATRII CHLORIDUM

1995-193

**chlorure de sodium**

NaCl

$M_r$  58,44

**DEFINITION**

Le chlorure de sodium contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de NaCl, calculé par rapport à la substance desséchée.

**CARACTERES**

Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'éthanol.

**IDENTIFICATION**

A. Le chlorure de sodium donne les réactions des chlorures (V.3.1.1).

B. Le chlorure de sodium donne les réactions du sodium (V.3.1.1).

**ESSAI**

**Solution S.** Dissolvéz 20,0 g de chlorure de sodium dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R préparée à partir d'eau distillée et complétez à 100,0 ml avec le même solvant.

**Aspect de la solution.** La solution S est limpide (V.6.1) et incolore (Procédé II, V.6.2).

**Acidité ou alcalinité.** A 20 ml de solution S, ajoutez 0,1 ml de solution de bleu de bromothymol R1. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 ml d'acide chlorhydrique 0,01N ou d'hydroxyde de sodium 0,01N.

**Bromures.** A 1,0 ml de solution S, ajoutez 4,0 ml d'eau, 2,0 ml de solution de rouge de phénol R2 et 1,0 ml de solution de chloramine R à 0,01 pour cent *m/V* et mélangez immédiatement. Après 2 min exactement, ajoutez 0,15 ml de thiosulfate de sodium 0,1N, mélangez et complétez à 10,0 ml avec de l'eau. L'absorbance (V.6.19) de la solution, mesurée à 590 nm, n'est pas supérieure à celle d'une solution préparée simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 5,0 ml d'une solution de bromure de potassium R à 0,000 30 pour cent *m/V* (50 ppm). Utilisez l'eau comme liquide de compensation.

**Ferrocyanures.** Dissolvez 2,0 g de chlorure de sodium dans 6 ml d'eau. Ajoutez 0,5 ml d'un mélange de 5 ml d'une solution de sulfate ferrique et d'ammonium R à 1 pour cent *m/V* dans une solution d'acide sulfurique R à 0,25 pour cent *m/V* et de 95 ml d'une solution de sulfate ferreux R à 1 pour cent *m/V*. Il ne se développe aucune coloration bleue dans les 10 min qui suivent.

**Iodures.** Humectez, goutte à goutte, 5 g de chlorure de sodium avec un mélange récemment préparé de 0,15 ml de solution de sulfate ferrique et d'ammonium R, de 2 ml d'acide sulfurique 1N, de 25 ml de solution d'amidon exempt de iode R et de 25 ml d'eau. Après 5 min, examinez à la lumière du jour. La substance ne présente pas de coloration bleue.

**Nitrites.** A 10 ml de solution S, ajoutez 10 ml d'eau. Mesurez l'absorbance (V.6.19) de la solution à 354 nm. L'absorbance de la solution n'est pas supérieure à 0,01.

**Phosphates (V.3.2.11).** Prélevez 2 ml de solution S et complétez à 100 ml avec de l'eau. La solution satisfait à l'essai limite des phosphates (25 ppm).

**Sulfates (V.3.2.13).** Prélevez 7,5 ml de solution S et complétez à 30 ml avec de l'eau distillée. 15 ml de solution satisfait à l'essai limite des sulfates (200 ppm).

**Aluminium (V.3.2.17).** Le chlorure de sodium destiné à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale satisfait à l'essai aluminium. Dissolvez 20,0 g de chlorure de sodium dans 100 ml d'eau et ajoutez 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R. La solution satisfait à l'essai limite de l'aluminium (0,2 ppm). Utilisez comme solution de référence un mélange de 2 ml de solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R, de 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et de 98 ml d'eau et comme solution à blanc un mélange de 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et de 100 ml d'eau.

**Arsenic (V.3.2.2).** 5 ml de solution S satisfait à l'essai limite A de l'arsenic (1 ppm).

**Baryum.** A 5 ml de solution S, ajoutez 5 ml d'eau distillée et 2 ml d'acide sulfurique dilué R. Après 2 h, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 5 ml de solution S et de 7 ml d'eau distillée.

**Fer (V.3.2.9).** 10 ml de solution S satisfait à l'essai limite du fer (2 ppm). Préparez le témoin avec un mélange de 4 ml de solution à 1 ppm de fer (Fe) R et 6 ml d'eau.

**Magnésium et métaux alcalino-terreux (V.3.2.7).** 10,0 g de chlorure de sodium satisfait à l'essai limite du magnésium et des métaux alcalino-terreux. Le volume d'édétate de sodium 0,01M utilisé n'est pas supérieur à 2,5 ml (100 ppm, calculés en Ca).

**Métaux lourds (V.3.2.8).** 12 ml de solution S satisfait à l'essai limite A des métaux lourds (5 ppm). Préparez le témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

**Potassium.** Le chlorure de sodium destiné à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale ou à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale ne contient pas plus de 500 ppm de K, déterminé par spectrométrie d'émission atomique (Procédé I, V.6.16).

**Solution à examiner.** Dissolvez 1,00 g de chlorure de sodium dans de l'eau et complétez à 100,0 ml avec le même solvant.

**Solution de référence.** Dissolvez dans de l'eau 1,144 g de chlorure de potassium R, desséché au préalable à 100-105 °C pendant 3 h, et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant (600 µg de K par millilitre). Diluez si nécessaire.

Mesurez l'intensité émise à 768 nm.

**Perte à la dessiccation (V.6.22).** Déterminée à l'étuve à 100-105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorure de sodium, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

**Endotoxines bactériennes (V.2.1.9).** Si le chlorure de sodium est destiné à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes, la concentration maximale admise en endotoxines est de 5 U.I. par gramme.

#### DOSAGE

Dissolvez 1,000 g de chlorure de sodium dans de l'eau et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 10,0 ml de solution, ajoutez 50 ml d'eau, 5 ml d'acide nitrique dilué R, 25,0 ml de nitrate d'argent 0,1N et 2 ml de phtalate de dibutyle R, puis agitez. Titrez par le thiocyanate d'ammonium 0,1N en présence de 2 ml de solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2, en agitant énergiquement à l'approche du virage.

1 ml de nitrate d'argent 0,1N correspond à 5,844 mg de NaCl.

#### ETIQUETAGE

L'étiquette indique :

- dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale,
- dans les cas appropriés, que la substance est exempte d'endotoxines bactériennes,
- dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale.

#### VII.1.1. REACTIFS

##### Solution de rouge de phénol R2.

**Solution I.** Dissolvez 33 mg de rouge de phénol R dans 1,5 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et complétez à 100 ml avec de l'eau.

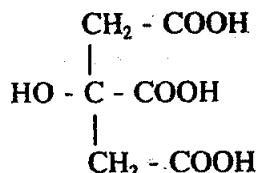
**Solution II.** Dissolvez 25 mg de sulfate d'ammonium R dans 235 ml d'eau, ajoutez 105 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et 135 ml d'acide acétique dilué R.

Ajoutez 25 ml de solution I à la solution II. Si nécessaire, ajustez le pH du mélange à 4,7.

## ACIDUM CITRICUM ANHYDRICUM

1995-455

acide citrique anhydre

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

M, 192,1

## DEFINITION

L'acide citrique anhydre contient au minimum 99,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique, calculé par rapport à la substance anhydre.

## CARACTERES

Poudre cristalline, blanche, cristaux incolores ou granulés, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, assez solubles dans l'éther. L'acide citrique anhydre fond en se décomposant à 153 °C environ.

## IDENTIFICATION

L'identification B peut être omise quand les identifications A, C, D et E sont effectuées. Les identifications A, C et D peuvent être omises quand les identifications B et E sont effectuées.

A. Dissolvez 1 g d'acide citrique anhydre dans 10 ml d'eau. La solution est fortement acide (V.6.3.2).

B. Examinez l'acide citrique anhydre par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (V.6.18). Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec l'acide citrique anhydre SCR. Examinez les substances après dessiccation à 100-105 °C pendant 24 h.

C. Ajoutez 5 mg environ d'acide citrique anhydre à un mélange de 1 ml d'anhydride acétique R et de 3 ml de pyridine R. Il se développe une coloration rouge.

D. Dissolvez 0,5 g d'acide citrique anhydre dans 5 ml d'eau. Neutralisez la solution à l'aide d'hydroxyde de sodium 1N (environ 7 ml), ajoutez 10 ml de solution de chlorure de calcium R et chauffez à ébullition. Il se forme un précipité blanc.

E. L'acide citrique anhydre satisfait à l'essai "Teneur en eau" (voir Essai).

## ESSAI

**Aspect de la solution.** Dissolvez 2,0 g d'acide citrique anhydre dans de l'eau et complétez à 10 ml avec le même solvant. La solution est limpide (V.6.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J<sub>7</sub>, JB<sub>7</sub> ou JV<sub>7</sub> (Procédé II, V.6.2).

**Substances facilement carbonisables.** Placez 1,0 g d'acide citrique anhydre dans un tube à essai propre, ajoutez 10 ml d'acide sulfurique R et chauffez immédiatement le mélange au bain-marie à 90 ± 1 °C pendant 60 min. Transférez le liquide surnageant dans un tube à essai contenant 0,25 ml d'une solution de chlorhydrate de phénylhydrazine R à 1 pour cent m/V, décantez le liquide et chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'acide chlorhydrique R et 0,25 ml d'une solution de ferricyanure de potassium R à 5 pour cent m/V. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions avec 4 ml d'une solution d'acide oxalique R à 0,01 pour cent m/V (350 ppm calculés en acide oxalique anhydre).

**Acide oxalique.** Dissolvez 0,80 g d'acide citrique anhydre dans 4 ml d'eau. Ajoutez 3 ml d'acide chlorhydrique R et 1 g de zinc R en grenailles, puis chauffez à ébullition pendant 1 min et laissez reposer pendant 2 min. Transférez le liquide surnageant dans un tube à essai contenant 0,25 ml d'une solution de chlorhydrate de phénylhydrazine R à 1 pour cent m/V, décantez le liquide et chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'acide chlorhydrique R et 0,25 ml d'une solution de ferricyanure de potassium R à 5 pour cent m/V. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions avec 4 ml d'une solution d'acide oxalique R à 0,01 pour cent m/V (350 ppm calculés en acide oxalique anhydre).

**Sulfates (V.3.2.13).** Dissolvez 1,0 g d'acide citrique anhydre dans de l'eau distillée et complétez à 15 ml avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (150 ppm).

**Métaux lourds (V.3.2.8).** Dissolvez 5,0 g d'acide citrique anhydre dans 39 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R en ajoutant la substance par petites quantités et complétez à 50 ml avec de l'eau distillée, 12 ml de cette solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

**Teneur en eau (V.3.5.6).** Déterminée par semi-microdosage sur 2,000 g d'acide citrique anhydre, la teneur en eau n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

**Cendres sulfuriques (V.3.2.14).** Déterminé sur 1,0 g d'acide citrique anhydre, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

**Endotoxines bactériennes (V.2.1.9).** Si l'acide citrique anhydre est destiné à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes, la concentration maximale admise en endotoxines est de 0,5 U.I. par milligramme.

**Aluminium (V.3.2.17).** L'acide citrique anhydre destiné à la préparation de solutions pour dialyse satisfait à l'essai d'aluminium. Dissolvez 20 g d'acide citrique anhydre dans 100 ml d'eau et ajoutez 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R. La solution satisfait à l'essai limite de l'aluminium (0,2 ppm). Utilisez comme solution de référence un mélange de 2 ml de solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R, de 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et de 98 ml d'eau et comme solution à blanc un mélange de 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et de 100 ml d'eau.

## DOSAGE

Dissolvez 0,550 g d'acide citrique anhydre dans 50 ml d'eau. Titrez par l'hydroxyde de sodium 1N en présence de 0,5 ml de solution de phénolphthaléine R.

1 ml d'hydroxyde de sodium 1N correspond à 64,03 mg de C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>.

**CONSERVATION**

En récipient bien fermé.

**ETIQUETAGE**

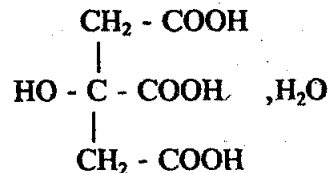
L'étiquette sur le récipient indique :

- dans les cas appropriés, que la substance est exempte d'endotoxines bactériennes,
- dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse

**ACIDUM CITRICUM MONOHYDRICUM**

1995-456

acide citrique monohydraté

 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

M, 210,1

**DEFINITION**

L'acide citrique monohydraté contient au minimum 99,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique, calculé par rapport à la substance anhydre.

**CARACTERES**

Poudre cristalline, blanche, cristaux incolores ou granules, efflorescents, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, assez solubles dans l'éther. L'acide citrique monohydraté fond à 100 °C environ.

**IDENTIFICATION**

L'identification B peut être omise quand les identifications A, C, D et E sont effectuées. Les identifications A, C et D peuvent être omises quand les identifications B et E sont effectuées.

**A.** Dissolvez 1 g d'acide citrique monohydraté dans 10 ml d'eau. La solution est fortement acide (V.6.3.2).

**B.** Examinez l'acide citrique monohydraté par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (V.6.18). Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec l'acide citrique monohydraté SCR. Examinez les substances après dessiccation à 100-105 °C pendant 24 h.

**C.** Ajoutez 5 mg environ d'acide citrique monohydraté à un mélange de 1 ml d'anhydride acétique R et de 3 ml de pyridine R. Il se développe une coloration rouge.

**D.** Dissolvez 0,5 g d'acide citrique monohydraté dans 5 ml d'eau. Neutralisez la solution à l'aide d'hydroxyde de sodium 1N (environ 7 ml), ajoutez 10 ml de solution de chlorure de calcium R et chauffez à ébullition. Il se forme un précipité blanc.

**E.** L'acide citrique monohydraté satisfait à l'essai "Teneur en eau" (voir Essai).

**ESSAI**

**Aspect de la solution.** Dissolvez 2,0 g d'acide citrique monohydraté dans de l'eau et complétez à 10 ml avec le même solvant. La solution est limpide (V.6.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J<sub>7</sub>, JB<sub>7</sub> ou JV<sub>7</sub> (Procédé II, V.6.2).

**Substances facilement carbonisables.** Placez 1,0 g d'acide citrique monohydraté dans un tube à essai propre, ajoutez 10 ml d'acide sulfurique R et chauffez immédiatement le mélange au bain-marie à 90 ± 1 °C pendant 60 min. Immédiatement après, refroidissez rapidement. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 ml de solution primaire rouge et de 9 ml de solution primaire jaune (Procédé I, V.6.2).

**Acide oxalique.** Dissolvez 0,80 g d'acide citrique monohydraté dans 4 ml d'eau. Ajoutez 3 ml d'acide chlorhydrique R et 1 g de zinc R en grenailles, puis chauffez à ébullition pendant 1 min et laissez reposer pendant 2 min. Transférez le liquide surnageant dans un tube à essai contenant 0,25 ml d'une solution de chlorhydrate de phénylhydrazine R à 1 pour cent m/V et chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'acide chlorhydrique R et 0,25 ml d'une solution de ferricyanure de potassium R à 5 pour cent m/V. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions avec 4 ml d'une solution d'acide oxalique R à 0,01 pour cent m/V (350 ppm calculés en acide oxalique anhydre).

**Sulfates (V.3.2.13).** Dissolvez 1,0 g d'acide citrique monohydraté dans de l'eau distillée et complétez à 15 ml avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (150 ppm).

**Métaux lourds (V.3.2.8).** Dissolvez 5,0 g d'acide citrique monohydraté dans 39 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R en ajoutant la substance par petites quantités et complétez à 50 ml avec de l'eau distillée. 12 ml de cette solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

**Teneur en eau (V.3.5.6).** Déterminée par semi-microdosage sur 0,500 g d'acide citrique monohydraté, la teneur en eau est de 7,5 pour cent à 9,0 pour cent.

**Cendres sulfuriques (V.3.2.14).** Déterminé sur 1,0 g d'acide citrique monohydraté, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

**Endotoxines bactériennes (V.2.1.9).** Si l'acide citrique monohydraté est destiné à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes, la concentration maximale admise en endotoxines est de 0,5 U.I. par milligramme.



**Aluminium (V.3.2.17).** L'acide citrique monohydraté destiné à la préparation de solutions pour dialyse satisfait à l'essai d'aluminium. Dissolvez 20 g d'acide citrique monohydraté dans 100 ml d'eau et ajoutez 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R. La solution satisfait à l'essai limite de l'aluminium (0,2 ppm). Utilisez comme solution de référence un mélange de 2 ml de solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R, de 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et de 98 ml d'eau et comme solution à blanc un mélange de 10 ml de solution acétate pH 6,0 R et de 100 ml d'eau.

**DOSAGE**

Dissolvez 0,550 g d'acide citrique monohydraté dans 50 ml d'eau. Titrez par l'hydroxyde de sodium 1N en présence de 0,5 ml de solution de phénolphthaléine R.

1 ml d'hydroxyde de sodium 1N correspond à 64,03 mg de  $C_6H_8O_7$ .

**CONSERVATION**

En récipient étanche.

**ETIQUETAGE**

L'étiquette sur le récipient indique :

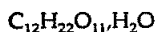
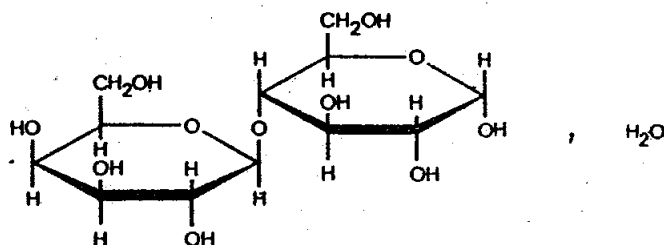
-dans les cas appropriés, que la substance est exempte d'endotoxines bactériennes,

-dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.

**LACTOSUM MONOHYDRICUM**

1995-187

lactose monohydrate

M<sub>r</sub> 360,3**DEFINITION**

Le lactose monohydraté est le monohydrate de O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose. Le lactose monohydraté peut être modifié en ce qui concerne ses caractéristiques physiques et il peut contenir une quantité variable de lactose amorphe.

**CARACTERES**

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, inodore, facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

**IDENTIFICATION**

L'identification A peut être omise quand les identifications B, C et D sont effectuées. Les identifications B et C peuvent être omises quand les identifications A et D sont effectuées.

**A.** Examinez le lactose monohydraté par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (V.6.18). Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le lactose SCR.

**B.** Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice G R.

*Solution à examiner.* Dissolvez 10 mg de lactose monohydraté dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol R, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

*Solution témoin (a).* Dissolvez 10 mg de lactose SCR dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol R, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

*Solution témoin (b).* Dissolvez 10 mg de lactose SCR dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol R, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

*Solution témoin (c).* Dissolvez 10 mg respectivement de fructose SCR, de glucose SCR, de lactose SCR et de saccharose SCR dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol R, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

Déposez séparément sur la plaque 2 µl de chaque solution et séchez soigneusement les dépôts. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'eau, de 15 volumes de méthanol R, de 25 volumes d'acide acétique anhydre R et de 50 volumes de chlorure d'éthylène R, mesurés avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Répétez immédiatement le développement en renouvelant la phase mobile. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvériser uniformément une solution de 0,5 g de thymol R dans un mélange de 5 ml d'acide sulfurique R et de 95 ml d'alcool R. Chauffez à 130 °C pendant 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'identification n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 4 taches nettement séparées.

**C.** Dissolvez 0,25 g de lactose monohydraté dans 5 ml d'eau. Ajoutez 5 ml d'ammoniaque R. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge.

**D.** Le lactose monohydraté satisfait à l'essai "Teneur en eau" (voir Essai).

**ESSAI**

**Aspect de la solution.** Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau en chauffant à 50 °C, complétez à 10 ml avec le même solvant, puis laissez refroidir. La solution est limpide (V.6.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB<sub>7</sub> (Procédé II, V.6.2).

**Acidité ou alcalinité.** Dissolvez en chauffant à ébullition 6,0 g de lactose monohydraté dans 25 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R. Refroidissez la solution et ajoutez 0,3 ml de solution de phénolphthaléine R. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 ml d'hydroxyde de sodium 0,1N.

**Pouvoir rotatoire spécifique (V.6.6).** Dissolvez 10,0 g de lactose monohydraté dans 80 ml d'eau en chauffant à 50 °C. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,2 ml d'ammoniaque diluée R1. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 ml avec de l'eau. Calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 54,4° à + 55,9°.

**Absorbance. (V.6.19).** Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau bouillante et complétez à 10,0 ml avec le même solvant (solution A). L'absorbance de la solution, mesurée à 400 nm n'est pas supérieure à 0,04. Prélevez 1,0 ml de solution A et complétez à 10,0 ml avec de l'eau. Examinez la solution de 210 nm à 300 nm. L'absorbance mesurée de 210 nm à 220 nm n'est pas supérieure à 0,25. L'absorbance mesurée de 270 nm à 300 nm n'est pas supérieure à 0,07.

**Métaux lourds. (V.3.2.8).** Dissolvez 4,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau en chauffant, ajoutez 1 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et complétez à 20 ml avec de l'eau. 12 ml de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (5 ppm). Préparez le témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

**Teneur en eau (V.3.5.6).** Déterminée par semi-microdosage sur 0,50 g de lactose monohydraté, la teneur en eau est de 4,5 pour cent à 5,5 pour cent. Utilisez un mélange de 2 volumes de méthanol R et 1 volume de formamide R comme solvant.

**Cendres sulfuriques.** A 1,0 g de lactose monohydraté, ajoutez 1 ml d'acide sulfurique R. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez jusqu'à masse constante. Le taux de cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

**Contamination microbienne.** Le lactose monohydraté satisfait à une limite de nombre de microorganismes viables totaux de  $10^2$  par gramme, déterminée par dénombrement sur plaques de gélose (V.2.1.8.1). Le lactose monohydraté satisfait à l'essai d'*Escherichia coli* (V.2.1.8.2).

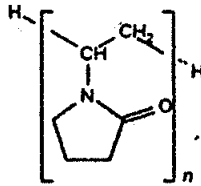
#### CONSERVATION

En récipient étanche.

#### POVIDONUM

1995-685

povidone



$(C_6H_9NO)_n$

$M_r(111,1)_n$

#### DEFINITION

La povidone est le poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)éthylène] et consiste en polymères linéaires de la 1-vinylpyrrolidine-2-one. La povidone contient au minimum 11,5 pour cent et au maximum 12,8 pour cent d'azote, calculé par rapport à la substance anhydre. Les différents types de povidone se caractérisent par leur viscosité en solution, exprimée par la constante K. La constante K de la povidone n'est pas inférieure à 85,0 pour cent ni supérieure à 115,0 pour cent de la valeur nominale, lorsque celle-ci est inférieure ou égale à 15. La constante K de la povidone n'est pas inférieure à 90,0 pour cent ni supérieure à 108,0 pour cent de la valeur nominale ou de la moyenne de l'intervalle nominal, lorsque celle-ci ou la valeur moyenne de l'intervalle nominal est supérieure à 15.

#### CARACTERES

Poudre ou paillettes, blanche(s) ou blanc-jaune, hygroscopique(s), facilement soluble(s) dans l'eau, dans l'alcool et dans le méthanol, peu soluble(s) dans l'acétone, pratiquement insoluble(s) dans l'éther.

#### IDENTIFICATION

L'identification A peut être omise quand les identifications B, C, D et E sont effectuées. Les identifications B, C et D peuvent être omises quand les identifications A et E sont effectuées.

**A.** Examinez la povidone par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (V.6.18). Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec la povidone SCR. Examinez les substances après dessiccation à 105 °C pendant 6 h. Enregistrez le spectre avec 4 mg de povidone.

**B.** A 0,4 ml de solution S1 (voir Essai), ajoutez 10 ml d'eau, 5 ml d'acide chlorhydrique dilué R et 2 ml de solution de dichromate de potassium R. Il se forme un précipité jaune orangé.

**C.** A 1 ml de solution S1, ajoutez 0,2 ml de solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1 et 0,1 ml d'acide sulfurique R. Il apparaît une coloration rose.

**D.** A 0,1 ml de solution S1, ajoutez 5 ml d'eau et 0,2 ml d'iode 0,1N. Il apparaît une coloration rouge.

**E.** La povidone est facilement soluble dans l'eau.

#### ESSAI

**Solution S.** Dissolvez 1,0 g de povidone dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 20 ml avec le même solvant. Ajoutez la povidone à l'eau, par petites quantités, à l'aide d'un agitateur magnétique.

**Solution S1.** Dissolvez 2,5 g de povidone dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 25 ml avec le même solvant. Ajoutez la povidone à l'eau, par petites quantités, à l'aide d'un agitateur magnétique.

**Aspect de la solution.** La solution S est limpide (V.6.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B<sub>6</sub>, JB<sub>6</sub> ou R<sub>6</sub> (Procédé II, V.6.2).

**Détermination du pH (V.6.3.1).** Le pH de la solution S est de 3,0 à 5,0 pour la povidone dont la constante K n'est pas supérieure à 30. Le pH de la solution S est de 4,0 à 7,0 pour la povidone dont la constante K est supérieure à 30.

**Aldéhydes**

**Solution à examiner.** Dissolvez 1,0 g de povidone dans de la solution tampon phosphate dipotassique pH 9,0 R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Fermez hermétiquement le flacon et chauffez à 60 °C pendant 1 h. Laissez refroidir à température ambiante.

**Solution témoin.** Dissolvez 0,100 g d'acétaldéhyde R récemment distillé dans de l'eau à 4 °C et complétez à 200,0 ml avec le même solvant. Laissez reposer à 4 °C pendant 20 h. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec la solution tampon phosphate dipotassique pH 9,0 R.

Dans 3 cellules identiques pour spectrophotomètre, d'un trajet optique de 1 cm, introduisez respectivement 0,5 ml de solution à examiner, 0,5 ml de solution témoin et 0,5 ml d'eau (blanc). A chaque cellule, ajoutez 2,5 ml de solution tampon phosphate dipotassique pH 9,0 R et 0,2 ml de solution de dinucléotide de nicotinamide-adénine R. Mélangez et fermez hermétiquement. Laissez reposer à 22 ± 2 °C pendant 2-3 min. Mesurez l'absorbance (V.6.19) de chaque solution à 340 nm en utilisant de l'eau comme liquide de compensation. A chaque cellule, ajoutez 0,05 ml de solution d'aldéhyde-déshydrogénase R, mélangez et fermez hermétiquement. Laissez reposer à 22 ± 2 °C pendant 5 min. Mesurez l'absorbance de chaque solution à 340 nm en utilisant de l'eau comme liquide de compensation. Calculez la teneur en acétaldéhyde à l'aide de l'expression :

$$\frac{(A_{t2} - A_{t1}) - (A_{b2} - A_{b1})}{(A_{s2} - A_{s1}) - (A_{b2} - A_{b1})} \times \frac{100000 \times C}{m}$$

$A_{t1}$  = absorbance obtenue avec la solution à examiner, avant l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

$A_{t2}$  = absorbance obtenue avec la solution à examiner, après l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

$A_{s1}$  = absorbance obtenue avec la solution témoin, avant l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

$A_{s2}$  = absorbance obtenue avec la solution témoin, après l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

$A_{b1}$  = absorbance obtenue avec le blanc, avant l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

$A_{b2}$  = absorbance obtenue avec le blanc, après l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

$m$  = masse de povidone, en grammes, calculée par rapport à la substance desséchée,

$C$  = concentration d'acétaldéhyde (mg/ml) dans la solution.

Exprimée en acétaldéhyde, la teneur en aldéhydes n'est pas supérieure à 500 ppm.

**Peroxydes.** Dissolvez 2,0 g de povidone dans 50 ml d'eau. A 25 ml de solution, ajoutez 2 ml de réactif au trichlorure de titane-acide sulfurique R. Laissez reposer pendant 30 min. Mesurez l'absorbance (V.6.19) de la solution à 405 nm en utilisant comme liquide de compensation un mélange de 25 ml d'une solution de povidone à 4 pour cent m/V et de 2 ml d'une solution d'acide sulfurique R à 13 pour cent V/V. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,35 (400 ppm, exprimée en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

**Hydrazine.** Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice silanisé H R.

Utilisez des solutions récemment préparées.

**Solution à examiner.** Dissolvez 2,5 g de povidone dans 25 ml d'eau. Ajoutez 0,5 ml d'une solution de salicylaldéhyde R à 5 pour cent m/V dans du méthanol R. Mélangez et chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et agitez avec 2,0 ml de toluène R pendant 2 min. Centrifugez et utilisez la couche supérieure limpide.

**Solution témoin.** Dissolvez 9 mg de salicylaldéhyde-azine R dans du toluène R et complétez à 100 ml avec le même solvant. Prélevez 1 ml de cette solution et complétez à 10 ml avec du toluène R.

Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm en utilisant un mélange de 1 volume d'eau et de 2 volumes de méthanol R. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. S'il apparaît une tache correspondant à la salicylaldéhyde-azine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache de chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 ppm d'hydrazine).

**Vinylpyrrolidone.** Opérez par chromatographie liquide (V.6.20.4).

**Solution à examiner.** Dissolvez 0,25 g de povidone dans la phase mobile et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

**Solution témoin (a).** Dissolvez 50 mg de 1-vinylpyrrolidin-2-one R dans du méthanol R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec du méthanol R. Prélevez 5,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

**Solution témoin (b).** Dissolvez 10 mg de 1-vinylpyrrolidin-2-one R et 0,5 g d'acétate de vinyle R dans du méthanol R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4 mm, et une précolonne d'une longueur de 0,025 m et d'un diamètre intérieur de 4 mm, remplies toutes deux de gel de silice octylsilylé pour chromatographie R (5 µm),

- comme phase mobile, un mélange de 1 volume de méthanol R et de 4 volumes d'eau,

- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 254 nm,

en maintenant la température de la colonne à 40 °C.

Injectez 50 µl de solution témoin (a). Ajustez le débit de façon que le temps de rétention du pic correspondant à la 1-vinylpyrrolidin-2-one soit de 10 min environ. Ajustez la sensibilité du détecteur de façon que la hauteur du pic correspondant à la 1-vinylpyrrolidin-2-one dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) représente au moins 70 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur. Injectez 50 µl de solution témoin (b). L'essai n'est valable que si la résolution entre les pics correspondant respectivement à la 1-vinylpyrrolidin-2-one et à l'acétate de vinyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) n'est pas inférieure à 2,0. Injectez 5 fois 50 µl de solution témoin (a). L'essai n'est valable que si l'écart type relatif de la surface du pic correspondant à la 1-vinylpyrrolidin-2-one n'est pas supérieur à 2,0 pour cent. Injectez 50 µl de solution à examiner. Après chaque injection de solution à examiner, rincez la précolonne en y faisant passer la phase mobile à l'envers, avec le même débit que celui utilisé dans l'essai, pendant 30 min.

Calculez la teneur en l-vinylpyrrolidin-2-one à partir de la surface des pics. La teneur en l-vinylpyrrolidin-2-one n'est pas supérieure à 10 ppm.

**Métaux lourds (V.3.2.8).** 2,0 g de povidone satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2,0 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

**Teneur en eau (V.3.5.6).** Déterminée par semi-microdosage sur 0,500 g de povidone, la teneur en eau n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

**Cendres sulfuriques (V.3.2.14).** Déterminé sur 1,0 g de povidone, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

**Viscosité, exprimée en constante K.** Si la valeur nominale de la constante K est égale ou inférieure à 18, utilisez une solution de povidone à 5 pour cent *m/V*. Si la valeur nominale de la constante K est supérieure à 18, utilisez une solution de povidone à 1 pour cent *m/V*. Si la valeur nominale de la constante K est supérieure à 95, utilisez une solution de povidone à 0,1 pour cent *m/V*. Laissez reposer pendant 1 h. Déterminez la viscosité (V.6.7.1) de la solution à 25 °C en utilisant le viscosimètre N° 1, le temps d'écoulement minimum étant de 100s. Calculez la constante K à l'aide de l'expression :

$$\frac{1,5 \log \eta - 1}{0,15 + 0,003 c} + \frac{\sqrt{300 c \log \eta + (c + 1,5 c \log \eta)^2}}{0,15 c + 0,003 c^2}$$

*c* = concentration en pour cent *m/V* de la substance à examiner, calculée par rapport à la substance anhydre,

*η* = viscosité de la solution, exprimée par rapport à celle de l'eau.

#### DOSAGE

Dans un matras à minéralisation, introduisez 100,0 mg de povidone (*m* mg), ajoutez 5 g d'un mélange de 33 g de sulfate dipotassique R, 1 g de sulfate de cuivre R et 1 g de dioxyde de titane R ainsi que trois billes de verre. Entraînez les parcelles solides adhérant au col du matras par lavage avec un peu d'eau. Ajoutez 7 ml d'acide sulfurique R en le faisant couler le long des parois du matras puis mélangez par un mouvement circulaire. Obtenez le matras de façon non hermétique, par exemple à l'aide d'une ampoule piriforme de verre soufflé, pour éviter une perte excessive d'acide sulfurique. Chauffez d'abord progressivement puis augmentez la température jusqu'à forte ébullition avec condensation d'acide sulfurique sur le col du matras. Prenez les précautions nécessaires pour éviter de surchauffer la partie supérieure du matras. Continuez à chauffer pendant 45 min. Refroidissez, dissolvez la partie solide en ajoutant avec précaution 20 ml d'eau au mélange puis refroidissez encore et transvasez dans un appareil à distiller par entraînement à la vapeur. A l'aide d'un entonnoir, ajoutez 30 ml de solution d'hydroxyde de sodium concentrée R puis rincez soigneusement l'entonnoir avec 10 ml d'eau et distillez immédiatement en faisant passer la vapeur dans le mélange. Recueillez 80 ml à 100 ml de distillat environ dans un mélange de 30 ml d'une solution d'acide borique R à 4 pour cent *m/V*, de 3 gouttes de solution de vert de bromocrésol et de rouge de méthyle R et d'un volume d'eau suffisant pour que la partie terminale du réfrigérant plonge dans le mélange. Vers la fin de la distillation, abaissez le récipient collecteur pour que la partie terminale du réfrigérant soit au-dessus de la surface de la solution acide et lavez l'extrémité du réfrigérant avec un peu d'eau. Titrez le distillat par l'acide sulfurique 0,05N jusqu'à ce que la couleur de la solution passe du vert au violet-rouge gris pâle en passant par le bleu-gris pâle (*n*<sub>1</sub> ml d'acide sulfurique 0,05N).

Renouvelez l'essai avec 100 mg de dextrose R en remplacement de la povidone (*n*<sub>2</sub> ml d'acide sulfurique 0,05N).

$$\text{Teneur pour cent en azote} = \frac{0,7004 (n_1 - n_2)}{m} \times 100$$

#### CONSERVATION

A l'abri de l'humidité.

#### ETIQUETAGE

L'étiquette du récipient indique la valeur nominale de la constante K.

#### VII. 1.1. REACTIFS

**Aldéhyde déshydrogénase.** - Une enzyme obtenue à partir de la levure de boulanger, qui oxyde l'acétaldéhyde en acide acétique, en présence de dinucléotide de nicotinamide-adénine, de sels de potassium et de thiols, à pH 8,0.

**Aldéhyde déshydrogénase (solution de).** - Dissolvez une quantité de déshydrogénase d'aldéhyde R équivalente à 70 unités dans de l'eau et complétez à 10 ml avec de l'eau. Cette solution est stable pendant 8 h à 4 °C.

**Solution de vert de bromocrésol et de rouge de méthyle.** Dissolvez 0,15 g de vert de bromocrésol R et 0,1 g de rouge de méthyle R dans 180 ml d'éthanol R et complétez à 200 ml avec de l'eau.

**Butyrolactone.** - C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 86,1). Dihydro-2(3H)-furanone, γ-butyrolactone.

Liquide huileux, miscible à l'eau, soluble dans le méthanol et dans l'éther.

*n*<sub>D</sub><sup>25</sup> : voisin de 1,435.

D

Eb : 204 °C.

**Dinucléotide de nicotinamide-adénine.** - C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>14</sub>P<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 663). NAD<sup>+</sup>.

Poudre blanche, très hygroscopique, facilement soluble dans l'eau.

**Solution de dinucléotide de nicotinamide-adénine.** Dissolvez 40 mg de dinucléotide de nicotinamide-adénine R dans de l'eau et complétez à 10 ml avec le même solvant. Préparez extemporanément.

**Salicylaldéhyde.** - C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 122,1). 2-Hydroxybenzaldéhyde.

Liquide huileux, limpide, incolore, d'odeur forte et caractéristique.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup> : voisine de 1,167.

20

*n*<sub>D</sub><sup>20</sup> : voisin de 1,574.

D

F : voisin de - 7 °C.

Eb : voisin de 196 °C.

**Salicyaldéhyde-azine.** -  $C_{14}H_{12}N_2O_2$  ( $M_r$  240,3). 2,2'-Azinodiméthylidiphénol.

**Préparation.** Dissolvez 0,30 g de sulfate d'hydrazine R dans 5 ml d'eau, ajoutez 1 ml d'acide acétique glacial R et 2 ml d'une solution récemment préparée de salicyaldéhyde R à 20 pour cent V/V dans du 2-propanol R. Mélangez, puis laissez reposer jusqu'à ce qu'il se forme un précipité jaune. Agitez avec 2 fois 15 ml de chlorure de méthylène R. Réunissez les couches organiques et séchez-les sur du sulfate de sodium anhydre R. Laissez décanter ou filtrez la solution et évaporez à siccité. Faites recristalliser à partir d'un mélange de 40 volumes de méthanol R et de 60 volumes de toluène R, en refroidissant. Séchez les cristaux sous vide.

F : voisin de 213 °C.

**Chromatographie.** Examiné comme prescrit à l'essai "Hydrazine" dans la monographie "Povidone", le chromatogramme ne présente qu'une seule tache.

**Titane (trichlorure de).** -  $TiCl_3$  ( $M_r$  154,3). Titane(III) (chlorure de).

Cristaux violet-rouge, déliquescents, solubles dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insolubles dans l'éther.

F : voisin de 440 °C.

**Solution de trichlorure de titane.** Solution à 15 pour cent m/V dans l'acide chlorhydrique (à 10 pour cent m/V en HCl).

$d_{20}^{20}$  : voisine de 1,19.

20

**Réactif au trichlorure de titane-acide sulfurique.** Mélangez avec précaution 20 ml de solution de trichlorure de titane R avec 13 ml d'acide sulfurique R. Ajoutez une quantité suffisante de solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R pour obtenir une coloration jaune. Chauffez la solution jusqu'à dégagement de vapeurs blanches. Laissez refroidir. Ajoutez de l'eau et répétez les opérations d'évaporation et d'ajout d'eau jusqu'à obtention d'une solution incolore. Complétez à 100 ml avec de l'eau.

**Acétate de vinyle.** -  $C_4H_6O_2$  ( $M_r$  86,1).

$d_{20}^{20}$  : voisine de 0,930.

20

F : voisin de -93 °C.

Eb : voisin de 72 °C.

**1-Vinylpyrrolidin-2-one.** -  $C_6H_9NO$  ( $M_r$  111,1). Contient au minimum 99,0 pour cent de  $C_6H_9NO$ .

Liquide limpide et incolore.

**Teneur en eau** (V.3.5.6, semi-microdosage). Pas plus de 0,1 pour cent, déterminé sur 2,5 g. Utilisez comme solvant un mélange de 50 ml de méthanol anhydre R et de 10 ml de butyrolactone R.

**Dosage.** Opérez par chromatographie en phase gazeuse (V.6.20.3).

La chromatographie peut être effectuée en utilisant :

- une colonne de silice fondue d'une longueur de 30 m et d'un diamètre intérieur de 0,5 mm dont la paroi intérieure est recouverte d'une couche de 1,0  $\mu$ m d'épaisseur de macrogol 20 000 R,
- de l'hélium pour chromatographie R comme gaz vecteur,
- un détecteur à ionisation de flamme,

en maintenant la température de la chambre à 190 °C et en programmant la température de la colonne comme suit : maintenez la température à 80 °C pendant 1 min, puis portez-la à 190 °C à raison de 10 °C par minute. Maintenez à cette température pendant 15 min. Injectez 0,3  $\mu$ l de la substance à examiner et ajustez le débit du gaz vecteur de façon que le temps de rétention du pic correspondant à la 1-vinylpyrrolidin-2-one soit de 17 min environ. Calculez la teneur pour cent en  $C_6H_9NO$  par le procédé dit de normalisation interne.

#### VII. 1.3. SOLUTIONS TAMPONS

**Solution tampon phosphate dipotassique pH 9,0.** Dissolvez 1,74 g de phosphate dipotassique R dans 80 ml d'eau, ajustez le pH (V.6.3.1) si nécessaire et complétez à 100,0 ml avec de l'eau.

#### VII.2.2. SOLUTIONS TITRÉES

**Acide sulfurique 0,05N.** Prélevez 50,0 ml d'acide sulfurique 1N et complétez à 1000,0 ml avec de l'eau.

**Standardisation.** Effectuez le titrage décrit pour l'acide sulfurique 1N avec 50,0 mg de carbonate de sodium RV dissous dans 20 ml d'eau.

1 ml d'acide sulfurique 0,05N correspond à 2,65 mg de  $Na_2CO_3$ .

### RHAMNI PURSHIANI CORTEX

1995-105

cascara

Le cascara est constitué par l'écorce séchée, entière ou fragmentée de *Rhamnus purshianus* D.C. (*Frangula purshiana* (D.C.) A. Gray ex J.C. Cooper). Il contient au minimum 8,0 pour cent d'hétérosides hydroxyanthracéniques, dont 60 pour cent au minimum sont constitués par des cascarosides, les 2 groupes étant exprimés en cascaroside A ( $C_{27}H_{32}O_{14}$ ;  $M_r$  580,5) et calculés par rapport à la drogue desséchée.

#### CARACTÈRES

Le cascara a une odeur faible mais caractéristique.

Il présente les caractères macroscopiques et microscopiques décrits aux identifications A et B.

#### IDENTIFICATION

A. L'écorce se présente en fragments légèrement incurvés ou presque plats, généralement d'une épaisseur de 1 mm à 5 mm, de longueur et de largeur très variables. La surface externe, grise ou brun foncé-gris, montre des lenticelles peu fréquentes et orientées transversalement. Elle est habituellement plus ou moins recouverte de lichens blanchâtres, de mousses épiphytiques et d'hépatiques foliacées. La face interne est jaune à brun-rouge ou presque noire, elle présente des stries fines, longitudinales; elle se colore en rouge par addition des alcalis. La cassure jaune est courte et granuleuse sur la face externe, un peu fibreuse sur la face interne.

**B.** Réduisez le cascara en poudre (355). La poudre est brun-jaune. Examinez au microscope en utilisant de la solution d'hydrate de chloral R. La poudre présente les éléments suivants : des fibres libériennes groupées, partiellement lignifiées, accompagnées de files de cellules cristallifères à prismes d'oxalate de calcium ; des groupes de cellules scléreuses entourées de cellules cristallifères ; des macles d'oxalate de calcium ; des cellules parenchymateuses contenant une matière colorante jaune qui se colore en rouge foncé par addition d'alcalis ; des cellules de suber et souvent des éléments d'épiphytes. Ces derniers peuvent être des feuilles d'hépatiques, entières ou en fragments, dont le limbe dépourvu de nervure médiane comporte une seule assise de cellules isodiamétriques, ou des feuilles de mousses à limbe d'une seule assise de cellules allongées avec une nervure médiane à plusieurs assises cellulaires.

**C.** Examinez le chromatogramme obtenu dans l'essai "Autres espèces de *Rhamnus* ; anthrones" après pulvérisation de la solution d'hydroxyde de potassium R à 5 pour cent *m/V* dans l'alcool à 50 pour cent *V/V* et chauffage. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente plusieurs bandes brun-rouge d'intensité différente : 4 sont peu apparentes, 3 d'entre elles sont situées environ au milieu du chromatogramme et une dans le tiers inférieur, alors qu'une bande fortement colorée apparaît dans le tiers supérieur du chromatogramme. Examinez la plaque en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente plusieurs bandes de même fluorescence situées au-dessus et surtout au-dessous de celle correspondant à la barbaloine.

**D.** Chauffez au bain-marie 0,2 g de cascara pulvérisé (180) avec 50 ml d'eau pendant 15 min. Laissez refroidir et filtrez. A 10 ml du filtrat, ajoutez 20 ml d'acide chlorhydrique R1 et chauffez au bain-marie pendant 15 min. Laissez refroidir et transvasez la solution dans une ampoule à décantation, puis agitez avec 3 fois 20 ml d'éther R. Conservez la couche aqueuse (solution A).

a) Rassemblez les 3 extraits étherés et agitez avec 10 ml d'ammoniaque diluée R2. Il se développe une coloration violet-rouge dans la couche aqueuse.

b) Dans un petit ballon, introduisez la solution A, ajoutez 5 g de chlorure ferrique R et chauffez au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir, transvasez la solution dans une ampoule à décantation et agitez avec 15 ml d'éther R. Lavez la couche étherée avec 10 ml d'eau, rejetez l'eau et agitez la couche étherée avec 5 ml d'ammoniaque diluée R2. Il se développe une coloration rouge dans la couche aqueuse.

#### ESSAI

**Autres espèces de *Rhamnus* ; anthrones.** Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice approprié.

**Solution à examiner.** Chauffez à ébullition 0,5 g de cascara pulvérisé (180) avec 5 ml d'alcool à 70 pour cent *V/V*. Refroidissez et centrifugez. Décantez immédiatement le liquide surnageant. Cette solution doit être utilisée dans les 30 min.

**Solution témoin.** Dissolvez 20 mg de barbaloine R dans de l'alcool à 70 pour cent *V/V* et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Déposez séparément en bandes, 10 µl de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 13 volumes d'eau, de 17 volumes de méthanol R et de 100 volumes d'acétate d'éthyle R. Laissez sécher la plaque pendant 5 min. Pulvérisez 10 ml environ d'une solution d'hydroxyde de potassium R à 5 pour cent *m/V* dans l'alcool à 50 pour cent *V/V* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min. Examinez immédiatement après le chauffage. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente en son milieu une bande brun-rouge correspondant à la barbaloine. Examinez la plaque en lumière ultraviolette à 365 nm. La bande correspondant à la barbaloine présente une fluorescence brun-jaune intense. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente aucune bande fluorescente bleue dans la partie inférieure et il n'apparaît pas de bande fluorescente brun-orangé entre la bande correspondant à la barbaloine et celle des cascarosides.

Déposez sur une autre plaque, en bande, 10 µl de solution à examiner et développez comme indiqué plus haut. Laissez sécher la plaque pendant 5 min au maximum. Pulvérisez immédiatement une solution de bleu de nitrotétrazolium R à 0,5 pour cent *m/V* dans le méthanol R. Examinez immédiatement le chromatogramme. Il n'apparaît aucune bande violette ou bleu-gris.

**Éléments étrangers (V.4.2).** Le taux des éléments étrangers n'est pas supérieur à 1 pour cent.

**Perte à la dessiccation (V.6.22).** Déterminée à l'étuve à 100-105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de drogue pulvérisée (180), la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 10,0 pour cent.

**Cendres totales (V.3.2.16).** Le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 7,0 pour cent.

#### DOSAGE

Effectuez le dosage en un jour à l'abri d'une lumière vive.

A 100 ml d'eau bouillante, ajoutez en agitant 1,00 g de cascara pulvérisé (180). Maintenez l'ébullition et l'agitation pendant 5 min. Laissez refroidir et complétez à 100,0 ml avec de l'eau. Agitez, filtrez et jetez les 20 premiers millilitres du filtrat. Transvasez 10,0 ml du filtrat dans une ampoule à décantation, ajoutez 0,1 ml d'acide chlorhydrique 1N et agitez avec 2 fois 20 ml d'un mélange de 1 volume d'éther R et de 3 volumes d'hexane R. Réunissez les solutions organiques et lavez-les avec 5 ml d'eau, rejetez la couche organique et ajoutez l'eau de lavage à la couche aqueuse. Réunissez les couches aqueuses et agitez 4 fois avec 30 ml d'acétate d'éthyle R saturé d'eau extemporanément. (1). Laissez reposer chaque fois jusqu'à ce que la couche organique soit limpide. Réunissez les solutions d'acétate d'éthyle. Utilisez la couche aqueuse pour le dosage des cascarosides et la couche organique pour le dosage des hétérosides hydroxyanthracéniques autres que les cascarosides.

**Hétérosides hydroxyanthracéniques autres que les cascarosides.** Dans un ballon approprié, introduisez la couche organique, éliminez le solvant par distillation, puis évaporez presque à siccité. Dissolvez le résidu dans 0,3 ml à 0,5 ml de méthanol R. Transvasez dans un ballon jaugé, lavez le premier ballon à l'eau chaude, ajoutez l'eau de lavage à la solution méthanolique. Laissez refroidir et complétez à 50,0 ml avec de l'eau. Dans un ballon de 100 ml à col rodé et à fond rond contenant 2 g de chlorure ferrique R et 12 ml d'acide chlorhydrique R, introduisez 20,0 ml de la solution. Adaptez un réfrigérant à reflux et placez le ballon dans un bain-marie de façon que le niveau de l'eau soit au-dessus du liquide dans le ballon et chauffez pendant 4 h. Laissez refroidir. Dans une ampoule à décantation, introduisez la solution, lavez successivement le ballon avec 3 ml à 4 ml d'hydroxyde de sodium 1N et 3 ml à 4 ml d'eau et ajoutez les liquides de lavage au contenu de l'ampoule à décantation. Agitez le contenu de l'ampoule à décantation avec 3 fois 30 ml d'un mélange de 1 volume d'éther R et de 3 volumes d'hexane R. Réunissez les solutions organiques, lavez avec

(1) Acétate d'éthyle R saturé d'eau extemporanément. A 150 ml d'acétate d'éthyle R, ajoutez 15 ml d'eau. Agitez pendant 3 min, puis laissez reposer.

2 fois 10 ml d'eau et rejetez le liquide de lavage. Complétez la couche organique à 100,0 ml avec le mélange d'éther et d'hexane. Prélevez 20,0 ml et évaporez avec précaution au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 10,0 ml d'une solution d'acétate de magnésium R à 0,5 pour cent *m/V* dans le méthanol R. Mesurez l'absorbance (V.6.19) à 515 nm en utilisant comme liquide de compensation le méthanol R.

Calculez la teneur pour cent d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en cascaroside A à l'aide de l'expression :

$$\frac{A \times 6,95}{m}$$

*m*

en prenant 180 comme valeur de l'absorbance spécifique.

*A* = absorbance à 515 nm,

*m* = prise d'essai en grammes.

Mesurez également l'absorbance de la solution à examiner à 440 nm. Si le rapport entre l'absorbance mesurée à 515 nm et l'absorbance mesurée à 440 nm est inférieur à 2,4, ne tenez pas compte des résultats et recommencez les opérations.

*Cascarosides*. Prélevez la couche aqueuse réservée à ce dosage et complétez à 50,0 ml avec de l'eau. Traitez 20,0 ml de la solution comme décrit ci-dessus dans le dosage des hétérosides hydroxyanthracéniques autres que les cascarosides.

Calculez la teneur pour cent de cascarosides, exprimés en cascaroside A à l'aide de l'expression :

$$\frac{A \times 6,95}{m}$$

*m*

en prenant 180 comme valeur de l'absorbance spécifique.

*A* = absorbance à 515 nm,

*m* = prise d'essai en grammes.

Mesurez également l'absorbance de la solution à examiner à 440 nm. Si le rapport entre l'absorbance mesurée à 515 nm et l'absorbance mesurée à 440 nm est inférieur à 2,7, ne tenez pas compte des résultats et recommencez les opérations.

#### CONSERVATION

En récipient bien fermé, à l'abri de la lumière.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 15 mars 1996.

ALBERT

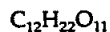
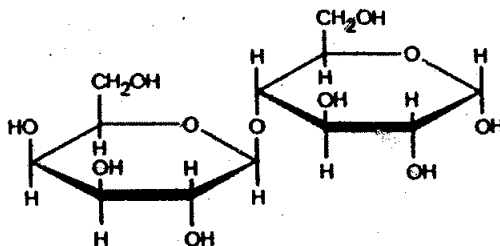
Par le Roi :

Le Ministre de la Santé Publique et des Pensions,  
M. COLLA

Annexe II

#### LACTOSUM ANHYDRICUM

lactose anhydre



*M*, 342,3

#### DEFINITION

Le lactose anhydre est le *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose ou un mélange de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose et de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose.

#### CARACTERES

Poudre cristalline blanche, ou sensiblement blanche, inodore, facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

**IDENTIFICATION**

*L'identification A peut être omise quand les identifications B, C et D sont effectuées. Les identifications B et C peuvent être omises quand les identifications A et D sont effectuées.*

**A.** Examinez le lactose monohydraté par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (V.6.18). Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le lactose SCR.

**B.** Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice G R.

*Solution à examiner.* Dissolvez 10 mg de lactose monohydraté dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol R, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

*Solution témoin (a).* Dissolvez 10 mg de lactose SCR dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol R, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

*Solution témoin (b).* Dissolvez 10 mg respectivement de fructose SCR, de glucose SCR, de lactose SCR et de saccharose SCR dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol R, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

Déposez séparément sur la plaque 2 µl de chaque solution et séchez soigneusement les dépôts. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'eau, de 15 volumes de méthanol R, de 25 volumes d'acide acétique anhydre R et de 50 volumes de chlorure d'éthylène R, mesurés avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Répétez immédiatement le développement en renouvelant la phase mobile. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvériser uniformément une solution de 0,5 g de thymol R dans un mélange de 5 ml d'acide sulfurique R et de 95 ml d'alcool R. Chauffez à 130 °C pendant 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'identification n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 4 taches nettement séparées.

**C.** Dissolvez 0,25 g de lactose monohydraté dans 5 ml d'eau. Ajoutez 5 ml d'ammoniaque R. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge.

**D.** Le lactose monohydraté satisfait à l'essai "Teneur en eau" (voir Essai).

**ESSAI**

**Aspect de la solution.** Dissolvez 1,0 g de lactose anhydre dans de l'eau, en chauffant à 50 °C, puis complétez à 10 ml avec de l'eau et laissez refroidir. La solution est limpide (V.6.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB<sub>7</sub> (Procédé II, V.6.2).

**Acidité ou alcalinité.** Dissolvez en chauffant à ébullition 6,0 g de lactose anhydre dans 25 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R. Refroidissez la solution et ajoutez 0,3 ml de solution de phénolphtaléine R. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 ml d'hydroxyde de sodium 0,1N.

**Pouvoir rotatoire spécifique (V.6.6).** Dissolvez 10,0 g de lactose anhydre dans 80 ml d'eau en chauffant à 50 °C. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,2 ml d'ammoniaque diluée R1. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 ml avec de l'eau. Calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de +54,4° à +55,9°.

**Absorbance (V.6.19).** Dissolvez 1,0 g de lactose anhydre dans de l'eau bouillante et complétez à 10,0 ml avec le même solvant (solution A). L'absorbance de la solution, mesurée à 400 nm, n'est pas plus supérieure à 0,04. Prélevez 1,0 ml de solution A et complétez à 10,0 ml avec de l'eau. Examinez la solution de 210 nm à 300 nm. L'absorbance mesurée de 210 nm à 220 nm n'est pas supérieure à 0,25. L'absorbance mesurée de 270 nm à 300 nm n'est pas supérieure à 0,07.

**Métaux lourds (V.3.2.8).** 2,0 g de lactose anhydre satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (5 ppm). Préparez le témoin avec 1,0 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

**Teneur en eau (V.3.5.6).** Déterminée par semi-microdosage sur 0,50 g de lactose anhydre, la teneur en eau n'est pas supérieure à 1,0 pour cent. Utilisez un mélange de 2 volumes de méthanol R et 1 volume de formamide R comme solvant.

**Cendres sulfuriques.** A 1,0 g de lactose anhydre, ajoutez 1 ml d'acide sulfurique R. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez jusqu'à masse constante. Le taux de cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

**Contamination microbienne.** Le lactose anhydre satisfait à une limite du nombre de microorganismes viables totaux de 10<sup>6</sup> par gramme, déterminée par dénombrement sur plaques de gélose (V.2.1.8.1). Le lactose anhydre satisfait à l'essai d'*Escherichia coli* (V.2.1.8.2).

**α-Lactose et β-lactose.** L'essai suivant peut être effectué pour mieux caractériser la substance en fonction de la formulation envisagée. Il n'est pas d'application obligatoire.

Opérez par chromatographie en phase gazeuse (V.6.20.3).

*Solution à examiner.* Dissolvez 0,1 mg de lactose anhydre dans 225 µl d'un mélange de 58,5 volumes de pyridine anhydre R, 22 volumes de N-(triméthylsilyl)imidazole R et 19,5 volumes de diméthylsulfoxyde R. Mélangez avec précaution, puis laissez reposer pendant 20 min.

*Solution témoin.* Dissolvez 0,50 g de lactose anhydre dans de l'eau et complétez à 10,0 ml avec le même solvant. Chauffez au bain-marie à 75 °C pendant 8-10 min, puis laissez refroidir. A 2 µl de solution, ajoutez 225 µl d'un mélange de 58,5 volumes de pyridine anhydre R, 22 volumes de N-(triméthylsilyl)imidazole R et 19,5 volumes de diméthylsulfoxyde R. Mélangez avec précaution, puis laissez reposer pendant 20 min.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne de verre d'une longueur de 0,9 m et d'un diamètre intérieur de 4 mm, remplie de terre d'infusoire silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R imprégnée de 3 pour cent m/m de poly[(cyanopropyl)méthylphénylméthylsiloxane] R,

- comme gaz vecteur, de l'hélium pour chromatographie R, à débit de 40 ml par minute,

- un détecteur à ionisation de flamme,

en maintenant la température de la colonne à 215 °C, et celle de la chambre à injection et du détecteur à 275 °C.

Injectez 2 µl de solution témoin. L'essai n'est valable que si les temps de rétention relatifs du dérivé silylé de l'α-lactose et du dérivé silylé du β-lactose sont respectivement de 0,7 et 1,0 environ, et si la résolution entre les pics n'est pas inférieure à 3,0.



Injectez 2 µl de solution à examiner.

Calculez la teneur pour cent en α-lactose à l'aide de la formule :

$$\frac{100 S_a}{S_a + S_b}$$

et la teneur pour cent en β-lactose à l'aide de la formule :

$$\frac{100 S_b}{S_a + S_b}$$

$S_a$  = surface du pic correspondant au dérivé silylé de l'α-lactose,

$S_b$  = surface du pic correspondant au dérivé silylé du β-lactose.

**Perte à la dessiccation.** (V.6.22). *L'essai suivant peut être effectué pour mieux caractériser la substance en fonction de la formulation envisagée. Il n'est pas d'application obligatoire.*

Déterminée à l'étuve à 80 °C pendant 2 h sur 1,000 g de lactose anhydre, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

#### CONSERVATION

En récipient bien fermé.

#### VII. 1.1. REACTIFS

N-(Triméthylsilyl)imidazole. -  $C_6H_{12}N_2Si$  (Mr 140,3).

Liquide limpide, incolore à jaune clair.

$n_D^{20}$  : 1,474 4 à 1,476 4.

D

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 15 mars 1996.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique et des Pensions,  
M. COLLA.

#### COUR D'ARBITRAGE

F. 96 - 1127

[C - 21147]

Arrêt n° 27/96 du 18 avril 1996

Numéro du rôle : 938

*En cause* : la demande de suspension des articles 7, § 1er, 54, 85 et 86 du décret de la Communauté française du 5 août 1995 fixant l'organisation générale de l'enseignement supérieur en hautes écoles, introduite par la Centrale chrétienne du personnel de l'enseignement technique et P. Boulange.

La Cour d'arbitrage,

composée des présidents M. Melchior et L. De Grève, et des juges H. Boel, P. Martens, G. De Baets, E. Cerexhe et R. Henneuse, assistée du greffier L. Potoms, présidée par le président M. Melchior, après en avoir délibéré, rend l'arrêt suivant :

#### I. Objet de la demande

Par requête adressée à la Cour par lettre recommandée à la poste le 29 février 1996 et parvenue au greffe le 1er mars 1996, une demande de suspension des articles 7, § 1er, 54, 85 et 86 du décret de la Communauté française du 5 août 1995 fixant l'organisation générale de l'enseignement supérieur en hautes écoles (publié au *Moniteur belge* du 1er septembre 1995) a été introduite par la Centrale chrétienne du personnel de l'enseignement technique, dont le siège est établi à 1040 Bruxelles, avenue d'Auderghem 26, et P. Boulange, demeurant à 5002 Saint-Servais, rue des Dominicains 36.

Par la même requête, les parties requérantes demandent également l'annulation des articles 7, 54, 61, § 2, 63, 69 85 et 86 de la même norme.