

**Conformité du système** : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

**Résultats** : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

#### ESSAI

**Pouvoir rotatoire spécifique** (2.2.7) : + 92 à + 98 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g d'hexacétone de triamcinolone dans du chlorure de méthylène *R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

**Substances apparentées**. Chromatographie liquide (2.2.29). Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.

**Solution à examiner**. Dissolvez 25,0 mg d'hexacétone de triamcinolone dans du méthanol *R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

**Solution témoin (a)**. Dissolvez 2 mg d'hexacétone de triamcinolone *SCR* et 2 mg d'acétone de triamcinolone *SCR* (impureté A) dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

**Solution témoin (b)**. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

**Colonne** :

- **dimensions** :  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm,
- **phase stationnaire** : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie *R* (5  $\mu$ m).

**Phase mobile** : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 750 mL de méthanol *R* avec 200 mL d'eau *R*. Laissez reposer, puis complétez à 1000 mL avec de l'eau *R* et mélangez à nouveau.

**Débit** : 2 mL/min.

**Détection** : spectrophotomètre à 254 nm.

**Equilibrage** : avec la phase mobile pendant environ 10 min.

**Injection** : 20  $\mu$ L.

**Enregistrement** : 3 fois le temps de rétention de l'hexacétone de triamcinolone.

**Temps de rétention** : impureté A = environ 3 min ; hexacétone de triamcinolone = environ 12 min.

**Conformité du système** : solution témoin (a) :

- **résolution** : au minimum 20,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'hexacétone de triamcinolone ; si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol dans la phase mobile.

**Limites** :

- **impureté A** : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- **total** : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
- **limite d'exclusion** : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

**Eau** (2.5.12) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g d'hexacétone de triamcinolone.

#### DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg d'hexacétone de triamcinolone dans de l'éthanol à 96 pour cent *R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'éthanol à 96 pour cent *R*. Mesurez l'absorbance (2.2.25) au maximum d'absorption à 238 nm.

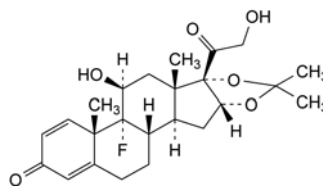
Calculez la teneur en  $C_{30}H_{41}FO_7$  en prenant 291 comme valeur de l'absorbance spécifique.

#### CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

#### IMPURETÉS

**Impuretés spécifiées** : A.



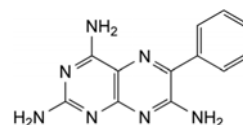
A. 9-fluoro-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-(1-méthyléthylidène-dioxy)prégna-1,4-diène-3,20-dione (acétone de triamcinolone).

04/2008:0058

corrigé 6.3

## TRIAMTÉRÈNE

Triamterenum



$C_{12}H_{11}N_7$   
[396-01-0]

$M_r$  253,3

#### DÉFINITION

6-Phénylptéridine-2,4,7-triamine.

**Teneur** : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

#### CARACTÈRES

**Aspect** : poudre cristalline jaune.

**Solubilité** : très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

#### IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

**Comparaison** : triamterène *SCR*.

#### ESSAI

**Acidité**. Chauffez à ébullition 1,0 g de triamterène avec 20 mL d'eau *R* pendant 5 min, refroidissez, filtrez, puis lavez le filtre avec 3 fois 10 mL d'eau *R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, puis ajoutez 0,3 mL de solution de phénolphthaléine *R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,5 mL d'hydroxyde de sodium 0,01 *M*.

**Impureté D**. Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

**Solution d'étalon interne**. Prélevez 0,1 mL de nitrobenzène *R* et complétez à 100 mL avec du méthanol *R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du méthanol *R*.

**Solution à examiner**. Introduisez 0,800 g de triamterène dans un flacon approprié, ajoutez 5 mL de diméthylsulfoxyde *R* et chauffez jusqu'à dissolution de l'échantillon (ne pas portez à ébullition). Laissez refroidir. Ajoutez 5 mL de méthanol *R* froid pour améliorer la précipitation du triamterène. Filtrez et rincez le filtre avec 5 mL de méthanol *R*. Combinez le filtrat et l'eau de lavage, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec du méthanol *R*.

**Solution témoin**. Dissolvez 20,0 mg de cyanure de benzyle *R* (impureté D) dans du méthanol *R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du méthanol *R*. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et 5 mL de diméthylsulfoxyde *R* et complétez à 20,0 mL avec le méthanol *R*.

**Solution à blanc.** Prélevez 5 mL de diméthylsulfoxyde R et complétez à 20 mL avec du méthanol R.

**Colonne :**

- **matériau :** silice fondue,
- **dimensions :**  $l = 30$  m,  $\varnothing = 0,25$  mm,
- **phase stationnaire :** macrogol 20 000 R (0,5  $\mu$ m).

**Gaz vecteur :** hélium pour chromatographie R.

**Débit :** 1,5 mL/min.

**Rapport de division :** 1:15.

**Température :**

- **colonne :** 170 °C,
- **chambre à injection :** 210 °C,
- **détecteur :** 230 °C.

**Détection :** ionisation de flamme.

**Injection :** 1  $\mu$ L.

**Enregistrement :** 2 fois le temps de rétention de l'étalon interne.

**Rétention relative** par rapport à l'étalon interne (temps de rétention = environ 6 min) : impureté D = environ 1,6.

**Conformité du système :** solution témoin :

- **résolution :** au minimum 2,0 entre le pic dû à l'impureté D et le pic le plus proche dû au solvant (solution à blanc),
- **rapport signal/bruit :** au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté D.

**Limite :**

- **impureté D :** calculez le rapport  $R$  de la surface du pic dû à l'impureté D à la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport de la surface du pic dû à l'impureté D à la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à  $R$  (50 ppm).

**Substances apparentées.** Chromatographie liquide (2.2.29).

**Solution à examiner.** Dissolvez 10,0 mg de triamterène dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

**Solution témoin (a).** Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

**Solution témoin (b).** Dissolvez 5,0 mg de nitrosotriaminopyrimidine SCR (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

**Solution témoin (c).** Dissolvez le contenu d'un flacon d'impureté B de triamterène SCR dans 200  $\mu$ L de diméthylsulfoxyde R. Ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Filtrez la solution sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45  $\mu$ m) avant injection.

**Colonne :**

- **dimensions :**  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,0$  mm,
- **phase stationnaire :** gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R à particules sphériques (5  $\mu$ m).

**Phase mobile :** butylamine R, acétonitrile R, méthanol R, eau R (2:200:200:600 V/V/V/V), ajusté à pH 5,3 avec de l'acide acétique R.

**Débit :** 1 mL/min.

**Détection :** spectrophotomètre à 320 nm et à 355 nm.

**Injection :** 50  $\mu$ L.

**Rétention relative** par rapport au triamterène (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 1,7.

**Conformité du système :**

- **résolution :** au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et au triamterène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) à 355 nm ; si nécessaire, augmentez la quantité d'eau R dans la phase mobile,
- **rapport signal/bruit :** au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) à 320 nm.

**Limites :**

- **facteurs de correction :** pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,8 ; impureté C = 1,5 ;
- **impureté A à 320 nm :** au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (50 ppm) ;
- **impuretés B, C à 355 nm :** pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- **impuretés non spécifiées à 355 nm :** pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- **total à 355 nm :** au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- **limite d'exclusion à 355 nm :** 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

**Perte à la dessiccation** (2.2.32) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de triamterène.

**Cendres sulfuriques** (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de triamterène.

**DOSAGE**

Dissolvez 0,150 g de triamterène dans 5 mL d'acide formique anhydre R et ajoutez 100 mL d'acide acétique anhydre R. Titrez par l'acide perchlorique 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

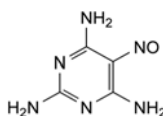
1 mL d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 25,33 mg de  $C_{12}H_{11}N_7$ .

**CONSERVATION**

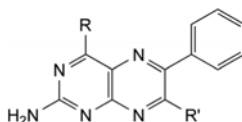
A l'abri de la lumière.

**IMPURETÉS**

**Impuretés spécifiées :** A, B, C, D.

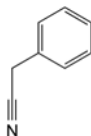


A. 5-nitrosopyrimidine-2,4,6-triamine (nitrosotriaminopyrimidine),



B. R = OH, R' = NH<sub>2</sub> : 2,7-diamino-6-phénylptéridin-4-ol,

C. R = NH<sub>2</sub>, R' = OH : 2,4-diamino-6-phénylptéridin-7-ol,



D. phénylacétonitrile (cyanure de benzyle).