

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le lactose anhydre utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres).

Distribution de la taille des particules (2.9.31 ou 2.9.38).

Masse volumique avant et après tassement (2.9.34).

Déterminez la masse volumique avant tassement et après tassement. Calculez l'indice Hausner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{V_0}{V_f}$$

V_0 = volume de substance avant tassement,

V_f = volume de substance après tassement.

α-Lactose et β-lactose. Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Réactif de silylation. Mélangez 28 volumes de *N*-triméthylsilylimidazole *R* et 72 volumes de *pyridine R*.

Solution à examiner. Dissolvez environ 1 mg de lactose anhydre dans 0,45 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Ajoutez 1,8 mL de réactif de silylation. Mélangez avec précaution, puis laissez reposer pendant 20 min.

Solution témoin. Préparez un mélange d'*α*-lactose monohydraté *R* et de *β*-lactose *R*, ayant un ratio anomérique d'environ 1:1 sur la base des teneurs anomériques étiquetées de l'*α*-lactose monohydraté et du *β*-lactose. Dissolvez environ 1 mg de ce mélange dans 0,45 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Ajoutez 1,8 mL du réactif de silylation. Mélangez avec précaution, puis laissez reposer pendant 20 min.

Colonne :

- *matériau* : verre,
- *dimensions* : $l = 0,9$ m, $\varnothing = 4$ mm,
- *phase stationnaire* : terre d'infusoirs silanisée pour chromatographie en phase gazeuse *R* imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *poly[(cyanopropyl)(méthyl)-(phényl)(méthyl)siloxane R*.

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie *R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

- *colonne* : 215 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 275 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Conformité du système : solution témoin :

- *rétenion relative* par rapport au *β*-lactose : *α*-lactose = environ 0,7,
- *résolution* : au minimum à 3,0 entre les pics dus à l'*α*-lactose et au *β*-lactose.

Calculez la teneur pour cent en *α*-lactose à l'aide de l'expression suivante :

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

Calculez la teneur pour cent en *β*-lactose à l'aide de l'expression suivante :

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

S_a = surface du pic dû à l'*α*-lactose,

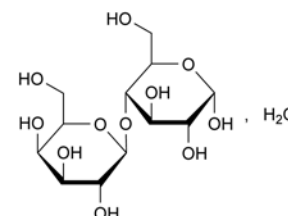
S_b = surface du pic dû au *β*-lactose.

Perte à la dessiccation (2.2.32). Déterminez l'eau adsorbée par dessiccation dans une étuve à 80 °C, pendant 2 h, sur 1,000 g de lactose anhydre.

07/2009:0187

LACTOSE MONOHYDRATÉ

Lactosum monohydricum



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

M_r 360,3

DÉFINITION

O-β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose monohydraté.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : *A, D*.

Seconde identification : *B, C, D*.

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

Comparaison : lactose SCR.

B. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Mélange de solvants : eau *R*, méthanol *R* (2:3 V/V).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de lactose monohydraté dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de lactose SCR dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de fructose SCR, 10 mg de glucose SCR, 10 mg de lactose SCR et 10 mg de saccharose SCR dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : plaque au gel de silice G pour CCM *R*.

Phase mobile : eau *R*, méthanol *R*, acide acétique glacial *R*, chlorure d'éthylène *R* (10:15:25:50 V/V/V/V) ; mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

Dépôt : 2 µL ; séchez soigneusement les dépôts.

Développement A : sur un parcours de 15 cm.

Séchage A : dans un courant d'air chaud.

Développement B : immédiatement, sur un parcours de 15 cm, après renouvellement de la phase mobile.

Séchage B : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* ; chauffez à 130 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.

Résultats : 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).

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

- D. Eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB₇ (2.2.2, *Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'*eau R* bouillante et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez en chauffant 6,0 g de lactose monohydraté dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez et ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ou rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : + 54,4 à + 55,9 (substance anhydre).

Dissolvez 10,0 g de lactose monohydraté dans 80 mL d'*eau R* 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 R*.

Absorbance (2.2.25).

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'*eau R* bouillante et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 400 nm pour la solution à examiner (a) et 210-300 nm pour la solution à examiner (b).

Résultats :

- à 400 nm : au maximum 0,04 pour la solution à examiner (a),
- de 210 nm à 220 nm : au maximum 0,25 pour la solution à examiner (b),
- de 270 nm à 300 nm : au maximum 0,07 pour la solution à examiner (b).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez 4,0 g de lactose monohydraté dans de l'*eau R* en chauffant, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (2.5.12) : 4,5 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé sur 0,50 g de lactose monohydraté. Utilisez un mélange de 1 volume de *formamide R* et de 2 volumes de *méthanol R* comme solvant.

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

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10² UFC/g (2.6.12).

Absence d'*Escherichia coli* (2.6.13).

CONSERVATION

En récipient étanche.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le lactose monohydraté utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres).

Distribution de la taille des particules (2.9.31 ou 2.9.38).

Masse volumique avant et après tassement (2.9.34).

Déterminez la masse volumique avant tassement et après tassement. Calculez l'indice Hausner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{V_0}{V_f}$$

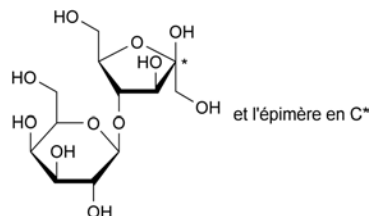
V_0 = volume de substance avant tassement,

V_f = volume de substance après tassement.

01/2009:1230

LACTULOSE

Lactulosum



$C_{12}H_{22}O_{11}$
[4618-18-2]

M_r 342,3

DÉFINITION

4-O-(β-D-Galactopyranosyl)-D-arabino-hex-2-ulofuranose.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans le toluène.

F : environ 168 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, D, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de lactulose dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg de *lactulose SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque au gel de silice G pour CCM R.