

K. 2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétate de (1R,2R,4S,5S,7s)-9-acétyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-7-yle.

01/2011:0150

## TITANE (DIOXYDE DE)

### Titanii dioxidum

TiO<sub>2</sub>  
[13463-67-7]

M<sub>r</sub> 79,9

#### DÉFINITION

*Teneur* : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent.

#### CARACTÈRES

*Aspect* : poudre blanche ou sensiblement blanche.

*Solubilité* : pratiquement insoluble dans l'eau. Le dioxyde de titane ne se dissout pas dans les acides minéraux dilués, mais se dissout lentement à chaud dans l'acide sulfurique concentré.

#### IDENTIFICATION

- Fortement chauffé, le dioxyde de titane présente une coloration jaune pâle qui disparaît par refroidissement.
- A 5 mL de solution S2 (voir Essai), ajoutez 0,1 mL de solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R. Il apparaît une coloration rouge orangé.
- A 5 mL de solution S2, ajoutez 0,5 g de zinc R en grenailles. Après 45 min, le mélange présente une coloration bleu-violet.

#### ESSAI

**Solution S1.** Agitez 20,0 g de dioxyde de titane avec 30 mL d'acide chlorhydrique R pendant 1 min. Ajoutez 100 mL d'eau distillée R et chauffez le mélange à ébullition. Filtrez à chaud sur un filtre durci jusqu'à obtention d'un filtrat limpide. Lavez le filtre avec 60 mL d'eau distillée R. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, puis complétez à 200 mL avec de l'eau distillée R.

**Solution S2.** Dans un matras à minéralisation de 300 mL, mélangez 0,500 g (m g) de dioxyde de titane et 5 g de sulfate de sodium anhydre R. Ajoutez 10 mL d'eau R et mélangez. Ajoutez 10 mL d'acide sulfurique R. Chauffez intensément à ébullition, en prenant les précautions d'usage, jusqu'à obtention d'une solution limpide. Refroidissez et ajoutez lentement un mélange refroidi de 30 mL d'eau R et de 10 mL d'acide sulfurique R. Refroidissez à nouveau et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R.

**Aspect de la solution.** La solution S2 n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (2.2.1) et elle est incolore (2.2.2, Procédé II).

**Acidité ou alcalinité.** Agitez 5,0 g de dioxyde de titane avec 50 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R pendant 5 min. Centrifugez ou filtrez pour obtenir une solution limpide. A 10 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de solution de bleu de bromothymol R1. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'acide chlorhydrique 0,01 M ou d'hydroxyde de sodium 0,01 M.

**Substances solubles dans l'eau** : au maximum 0,5 pour cent. Chauffez à ébullition pendant 5 min 10,0 g de dioxyde de titane avec une solution de 0,5 g de sulfate d'ammonium R dans 150 mL d'eau R. Refroidissez et complétez à 200 mL avec de l'eau R. Filtrez jusqu'à obtention d'une solution limpide. Dans une capsule tarée, évaporez 100 mL du filtrat à siccité, puis calcinez. La masse du résidu est au maximum de 25 mg.

**Antimoine** : au maximum 100 ppm.

A 10 mL de solution S2, ajoutez 10 mL d'acide chlorhydrique R et 10 mL d'eau R. Refroidissez à 20 °C si nécessaire et ajoutez 0,15 mL de solution de nitrite de sodium R. Laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 5 mL d'une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine R à 10 g/L et 10 mL d'une solution récemment préparée de rhodamine B R à 0,1 g/L. Mélangez soigneusement après chaque addition. Agitez vigoureusement avec 10,0 mL de toluène R pendant 1 min. Laissez les couches se séparer et centrifugez pendant 2 min, si nécessaire. La phase toluénique n'est pas plus fortement colorée en rose que la phase toluénique d'un témoin préparé simultanément et de la même manière en utilisant un mélange de 5,0 mL d'une solution à 1 ppm d'antimoine (Sb) R, de 10 mL d'acide chlorhydrique R et de 15 mL d'une solution contenant 0,5 g de sulfate de sodium anhydre R et 2 mL d'acide sulfurique R au lieu du mélange de 10 mL de solution S2, de 10 mL d'acide chlorhydrique R et de 10 mL d'eau R.

**Arsenic** (2.4.2, Procédé A) : au maximum 5 ppm.

Dans un ballon de 250 mL, comportant un thermomètre, un entonnoir avec robinet et un tube de sortie de vapeurs relié à une fiole contenant 30 mL d'eau R, introduisez 0,50 g de dioxyde de titane. Ajoutez 50 mL d'eau R, 0,5 g de sulfate d'hydrazine R, 0,5 g de bromure de potassium R et 20 g de chlorure de sodium R. Ajoutez goutte à goutte, par l'entonnoir à robinet, 25 mL d'acide sulfurique R. Chauffez en maintenant la température du liquide à 110-115 °C pendant 20 min et recueillez les vapeurs dans la fiole contenant 30 mL d'eau R. Complétez à 50 mL avec de l'eau R. 20 mL de solution satisfont à l'essai.

**Baryum.** A 10 mL de solution S1, ajoutez 1 mL d'acide sulfurique dilué R. Après 30 min, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 10 mL de solution S1 et de 1 mL d'eau distillée R.

**Fer** : au maximum 200 ppm.

A 8 mL de solution S2, ajoutez 4 mL d'eau R. Mélangez et ajoutez 0,05 mL d'eau de brome R. Laissez reposer pendant 5 min, puis chassez l'excès de brome à l'aide d'un courant d'air. Ajoutez 3 mL de solution de thiocyanate de potassium R. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec un mélange de 4 mL de solution à 2 ppm de fer (Fe) R et de 8 mL d'une solution d'acide sulfurique R à 200 g/L.

**Métaux lourds** (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S1, ajustez à pH 4 en ajoutant goutte à goutte de l'ammoniaque concentrée R 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.

#### DOSAGE

A 300 g de zinc R en grenailles (710), ajoutez 300 mL d'une solution de nitrate mercurique R à 20 g/L et 2 mL d'acide nitrique R. Agitez pendant 10 min, puis lavez à l'eau R. Introduisez le zinc amalgamé dans un tube de verre d'une longueur d'environ 400 mm et d'un diamètre d'environ 20 mm, muni d'un robinet et d'une plaque filtrante. Faites passer dans la colonne 100 mL d'acide sulfurique dilué R, puis 100 mL d'eau R en laissant toujours l'amalgame recouvert de liquide. Faites passer lentement et successivement dans la colonne, à un débit d'environ 3 mL/min, un mélange de 100 mL d'acide sulfurique dilué R et de 100 mL d'eau R, puis 100 mL d'eau R. Recueillez les éluats dans une fiole conique de 500 mL contenant 50,0 mL d'une solution de sulfate ferrique et d'ammonium R à 150 g/L dans un mélange de 1 volume d'acide sulfurique R et de 3 volumes d'eau R. Ajoutez 0,1 mL de ferroïne R et titrez immédiatement par le nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M jusqu'à coloration verdâtre (n<sub>1</sub> mL). Faites passer lentement et successivement dans la colonne, à un débit d'environ 3 mL/min, un mélange de 50 mL d'acide sulfurique dilué R et de 50 mL d'eau R, 20,0 mL de solution S2, un mélange de 50 mL d'acide sulfurique dilué R et

de 50 mL d'eau R, puis 100 mL d'eau R. Recueillez les éluats dans une fiole conique de 500 mL contenant 50,0 mL d'une solution de *sulfate ferrique et d'ammonium R* à 150 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 3 volumes d'eau R. Rincez à l'eau R l'extrémité inférieure de la colonne, ajoutez 0,1 mL de *ferroïne R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* jusqu'à coloration verdâtre ( $n_2$  mL).

Calculez la teneur pour cent en  $\text{TiO}_2$  à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{3,99 \times (n_2 - n_1)}{m}$$

$m$  = masse de dioxyde de titane utilisé pour la préparation de la solution S2, en grammes.

#### 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 dioxyde de titane utilisé comme opacifiant dans les formes pharmaceutiques orales solides et dans les préparations pour application cutanée.

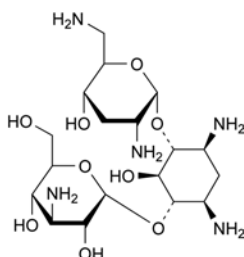
**Distribution de la taille des particules** (2.9.31).

**Masse volumique vrac et masse volumique après tassement** (2.9.34).

01/2008:0645  
corrigé 6.2

## TOBRAMYCINE

### Tobramycinum



$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9$   
[32986-56-4]

$M_r$  467,5

#### DÉFINITION

4-O-(3-Amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-6-O-(2,6-diamino-2,3,6-tridésoxy-α-D-ribo-hexopyranosyl)-L-streptamine. Substance produite par *Streptomyces tenebrarius* ou obtenue par tout autre moyen.

**Teneur** : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

#### PRODUCTION

La tobramycine est produite par des méthodes permettant d'éliminer ou de réduire la présence de substances hypotensives.

#### CARACTÈRES

**Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche.

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

#### IDENTIFICATION

**Première identification** : A.

**Seconde identification** : B, C.

A. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.33).

**Préparation** : solution de tobramycine à 100 g/L dans de l'oxyde de deutérium R.

**Comparaison** : solution de *tobramycine SCR* à 100 g/L dans de l'oxyde de deutérium R.

B. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Solution à examiner**. Dissolvez 20 mg de tobramycine dans de l'eau R et complétez à 5 mL avec le même solvant.

**Solution témoin (a)**. Dissolvez 20 mg de *tobramycine SCR* dans de l'eau R et complétez à 5 mL avec le même solvant.

**Solution témoin (b)**. Dissolvez 4 mg de *sulfate de néomycine SCR* et 4 mg de *monosulfate de kanamycine SCR* dans 1 mL de solution témoin (a).

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

**Phase mobile** : chlorure de méthylène R, ammoniac concentrée R, méthanol R (17:33:50 V/V/V).

**Dépôt** : 5 µL.

**Développement** : sur les 2/3 de la plaque.

**Séchage** : dans un courant d'air chaud.

**Détection** : pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de 1,3-dihydroxynaphtalène R à 2 g/L dans l'éthanol à 96 pour cent R et d'une solution d'*acide sulfurique R* à 460 g/L. Chauffez à 105 °C pendant 5-10 min.

**Conformité du système** : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches intenses et 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 environ 5 mg de tobramycine dans 5 mL d'eau R. Ajoutez 5 mL d'une solution de *ninhydrine R* à 1 g/L dans l'éthanol à 96 pour cent R et chauffez au bain-marie pendant 3 min. Il se développe une coloration bleu-violet.

#### ESSAI

**pH** (2.2.3) : 9,0 à 11,0.

Dissolvez 1,0 g de tobramycine dans 10 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R.

**Pouvoir rotatoire spécifique** (2.2.7) : + 138 à + 148 (substance anhydre).

Dissolvez 1,00 g de tobramycine dans de l'eau R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

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

**Solution à examiner (a)**. Dissolvez 25,0 mg de tobramycine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

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

**Solution témoin (a)**. Dissolvez 25,0 mg de *tobramycine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

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

**Solution témoin (c)**. Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.