МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лактитол моногидрат** |  | **ФС** |
| **Лактитол** |  |  |
| **Lactitolum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 4-*O*-(β-D-Галактопиранозил)-D-глюцитол моногидрат |
|  |
| C12H24O11∙H2O | М.м. 362,33 |

Cодержит не менее 96,5 % и не более 102,0 % лактитола C12H24О11 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень легко или легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лактитола моногидрата.

*2.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС«Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца лактитола моногидрата.* Растворяют 5 мг стандартного образца лактитола моногидрата в 2,0 мл метанола.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мг стандартного образца сорбитола (примесь Е), растворяют в 1,0 мл раствора стандартного образца лактитола моногидрата, и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (5 мкг), раствора стандартного образца лактитола моногидрата (5 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают 4-аминобензойной кислоты раствором и высушивают в потоке холодного воздуха до удаления ацетона. Выдерживают при температуре 100 °С в течение 15 мин, охлаждают. Пластинку опрыскивают натрия перйодата раствором 0,2 %, высушивают в потоке холодного воздуха и выдерживают при температуре 100 °С в течение 15 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы обнаруживается две чёткие зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца лактитола моногидрата.

**Удельное вращение.** От +13,5 до +15,5 в пересчёте на безводное вещество (10 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 5 г субстанции в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность.** К 10,0 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 10,0 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 50 мкл фенолфталеина раствора 0,1 %. Окраска раствора должна измениться на розовую при прибавлении не более 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К другим 10,0 мл раствора прибавляют 50 мкл метилового красного раствора 0,05 %. Окраска раствора должна измениться на красную при прибавлении не более 0,3 мл 0,01 М хлористоводородной кислоты.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза  (ПФ).* Вода для хроматографии.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца лактитола моногидрата и 5 мг глицерола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

 Примесь А: β-D-галактопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопираноза

(лактоза), CAS 63-42-3.

 Примесь В: 3-*O*-(β-D-галактопиранозил)-D-маннит

(лактулитол), CAS -.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, **к**атионообменная смола сильная (кальциевая форма); |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический с температурой 35 °С; |
| Объём пробы | 0,1 мл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания лактитола. |

Хроматографируют стандартный раствор Б, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Лактитол – 1 (около 13 мин), примесь A – около 0,7; примесь В – около 0,8; глицерол – около 1,3; примесь С – около 1,5; примесь D – около 1,8; примесь Е – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора Б *разрешение* (*RS*) между пиками лактитола и глицерола должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси В) не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Восстанавливающие сахара.** Не более 0,2 %. Определение проводят методом титриметрии.

*Растворитель.* Хлористоводородная кислота—вода 6:94.

Растворяют при нагревании 5 г субстанции в 3,0 мл воды, охлаждают. Прибавляют 20,0 мл меди-цитратного раствора и несколько стеклянных шариков, нагревают в течение 4 мин, кипятят в течение 3 мин, быстро остужают. Прибавляют 100 мл уксусной кислоты раствор 2,4 % (о/о) и 20,0 мл 0,025 М раствора йода. При непрерывном встряхивании прибавляют 25 мл растворителя. После растворения осадка полученный раствор титруют 0,05 М раствором натрия тиосульфата (индикатор –1,0 мл крахмала раствор 1 %, добавляется в конце титрования). Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). На титрование должно пойти не менее 12,8 мл 0,05 М раствора натрия тиосульфата.

**Вода.** От 4,5 до 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

 **Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители**. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор А.

Содержание лактитола C12H24О11 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙50∙P∙100∙344,31}{S\_{0}∙a\_{1}∙2∙25∙(100-W)∙362,34}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙100∙344,31}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)∙362,34}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика лактитола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика лактитола на хроматограмме раствора стандартного образца лактитола моногидрата; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца лактитола моногидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание лактитола в стандартном образце лактитола моногидрата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *362,34* | – | молекулярная масса лактитола моногидрата; |
|  | *344,31* | – | молекулярная масса лактитола. |

**Хранение.** В сухом, защищённом от света месте.