МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сорбитол** |  | **ФС** |
| **Сорбитол** |  |  |
| ***Sorbitolum*** |  | **Взамен ФС 42-2660-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| D-Глюцит | |
|  | |
| C6H14O6 | М.м. 182,17 |

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % сорбитола C6H14O6 в пересчёте на безводное вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический или зернистый порошок.

\*Проявляет полиморфизм. Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, умеренно растворим или практически нерастворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика сорбитола на хроматограмме раствора стандартного образца сорбитола (раздел «Количественное определение»).

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—этилацетат—пропанол 10:20:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сорбитола.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг стандартного образца сорбитола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг стандартного образца маннитола и 25 мг стандартного образца сорбитола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца сорбитола и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают 4-аминобензойной кислоты раствором, сушат в потоке холодного воздуха до удаления следов ацетона и выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 15 мин. Пластинку охлаждают до комнатной температуры, опрыскивают натрия перйодата раствором 0,2 %, сушат в потоке холодного воздуха, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 15 мин и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться 2 чётко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, окраске и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца сорбитола.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,5 г субстанции в 3 мл воды, прибавляют 1 мл калия тетрайодомеркурата щелочного раствора, доводят до кипения и кипятят в течение 1 мин; должен образоваться красно-оранжевый осадок, быстро переходящий в серый.

**Удельное вращение.** От +4,0 до +7,0 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 г субстанции и 6,4 г натрия тетрабората, растворяют в 40 мл воды, выдерживают в течение 1 ч, периодически встряхивая, доводят объём раствора водой до метки и при необходимости фильтруют.

**Прозрачность раствора.** Раствор 5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 3,5 до 7,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода.

*Испытуемый раствор.* Помещают 5 г субстанции в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г сорбита и 0,5 г маннита, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А: D-маннит, CAS 69-65-8.

Примесь В: D-идит, CAS 25878-23-3.

Примесь С (мальтит): 4-*O*-(α-D-Глюкопиранозил)-D-глюцит, CAS 585-88-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, катионообменная смола сильная (кальциевая форма), 9 мкм; |
| Температура колонки | 85 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический при 35 °С; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика сорбитола. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сорбитол – 1 (около 27 мин); примесь С – около 0,6; примесь А – около 0,8; примесь В – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и сорбитола должно быть не менее 2.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать полуторакратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Вода.** Не более 1,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции и в качестве растворителя смесь формамид—метанол безводный 1:2.

**Восстанавливающие сахара.** Не более 0,2 % в пересчёте на глюкозу. Определение проводят методом титриметрии.

*0,05 М раствор натрия тиосульфата.* 250 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата доводят водой, свободной от углерода диоксида, до объёма 500 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Растворяют 5 г субстанции в 6 мл воды при слабом нагревании. Раствор охлаждают, прибавляют 20 мл медно-цитратного раствора и несколько стеклянных шариков. Нагревают таким образом, чтобы кипение начиналось через 4 мин и продолжалось в течение 3 мин. После кипячения раствор быстро охлаждают под струёй воды, прибавляют 100 мл уксусной кислоты раствора 2,4 % и 20,0 мл 0,025 М раствора йода. При непрерывном перемешивании прибавляют 25 мл смеси 6 объёмов хлористоводородной кислоты концентрированной и 94 объёмов воды. После растворения осадка избыток йода титруют 0,05 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 1 мл крахмала раствора 1 %). Должно быть израсходовано не менее 12,8 мл титранта.

**Никель.** Не более 0,0001 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,478 г никеля сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Одновременно к 10 мл испытуемого раствора и к 10 мл стандартного раствора прибавляют по 2 капли диметилглиоксима раствора, аммиака раствора 10 % и бромной воды. Окраска испытуемого раствора не должна превышать окраску стандартного раствора.

**Свинец.** Не более 0,00005 %. Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. Растворяют 20,0 г субстанции в смеси равных объёмов уксусной кислоты разведенной 12 % и воды, доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100 мл. Прибавляют 2,0 мл насыщенного раствора (около 10 г/л) аммония пирролидиндитиокарбамата и 10 мл метилизобутилкетона, встряхивают в течение 30 с в защищенном от света месте. Оставляют до расслоения. Для испытания отбирают слой метилизобутилкетона.

*Растворы сравнения.* Готовят три раствора сравнения аналогично испытуемому раствору, но с добавлением к 20,0 г испытуемого вещества соответственно 0,5 мл, 1,0 мл и 1,5 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb).

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя метилизобутилкетон, обработанный аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого вещества. Измеряют поглощение испытуемого раствора и растворов сравнения при длине волны 283,3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

**Сульфаты.** Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

**Хлориды.** Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл раствора, полученного в испытании «Сульфаты», и доводят объём раствора водой до метки.

**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 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**\*\*Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 25 мг субстанции в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь. Срок наблюдения 48 ч.

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 4 ЕЭ на 1 г сорбитола для субстанции, предназначенной для приготовления препаратов с концентрацией сорбитола менее 100 г/л.

Не более 2,5 ЕЭ на 1 г сорбитола для субстанции, предназначенной для приготовления препаратов с концентрацией сорбитола 100 г/л и более (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Раствор стандартного образца сорбитола.* Около 0,5 г (точная навеска) стандартного образца сорбитола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца сорбитола и испытуемый раствор.

Содержание сорбитола C6H14O6 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика сорбитола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сорбитола на хроматограмме раствора стандартного образца сорбитола; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца сорбитола, мг; |
|  | *W* | − | содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание сорбитола в стандартном образце сорбитола, %. |

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

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.