МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ксилитол** |  | **ФС** |
| **Ксилитол** |  |  |
| **Xylitolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| *мезо*-Ксилит |
|  |
| C5H12O5 | М.м. 152,15 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ксилитола C5H12O5 в пересчёте на безводное вещество.

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.

**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 ксилитола.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

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

*Испытуемый раствор.* Растворяют 25 мг субстанции в 5 мл воды.

*Раствор стандартного образца ксилитола.* Растворяют 25 мг стандартного образца ксилитола в 5 мл воды.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 25 мг стандартного образца маннитола и 25 мг стандартного образца ксилитола в 5 мл воды.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца ксилитола 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 ксилитола.

**Температура плавления.** От 92,0 до 96,0 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном IV (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).

**pH.** От 5,0 до 7,0 (50 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 5 мг (точная навеска) эритритола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор А.* Около 5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца ксилитола.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца ксилитола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С и около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А (арабинитол): L-арабинит, CAS 7643-75-6.

Примесь В (галактитол): *мезо*-галактит, CAS 608-66-2.

Примесь С (маннитол): D-маннит, CAS 69-65-8.

Примесь D (сорбитол): D-глюцит, CAS 50-70-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | капиллярная 30 м × 0,25 мм, поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)(метил)(86)силоксан*,* 0,25 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот; |
| Деление потока | от 1:50 до 1:100; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температура | колонка | 0-1 мин | 170 °С |
|  |  | 1–6 мин | 170→230 °С |
|  |  | 6-30 мин | 230 °С |
|  | инжектор | 250 °С; |
|  | детектор | 250 °С. |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

В четыре круглодонные колбы вместимостью 100 мл помещают: в первую – 1,0 мл испытуемого раствора А, во вторую – 1,0 мл испытуемого раствора Б, в третью – 1,0 мл стандартного раствора и в четвёртую – 1,0 мл раствора стандартного образца ксилитола. К содержимому первой и третьей колбы прибавляют по 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, а к содержимому второй и четвёртой колбы – по 5,0 мл раствора внутреннего стандарта. Содержимое каждой колбы выпаривают досуха на водяной бане при температуре 60 °С. Полученный в каждой колбе сухой остаток растворяют в 1 мл пиридина безводного, прибавляют по 1 мл уксусного ангидрида и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор А.

*Относительное время удерживания соединений.* Ксилитол – 1 (около 15 мин); эритритол – около 0,6; примесь А – около 0,9; примесь С – около 1,4; примесь В – около 1,45; примесь D – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками примеси В и примеси D должно быть не менее 2,0.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙100·100}{B\_{0}∙a\_{1}∙20∙(100-W)}=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙500}{B\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | – | отношение площади пика каждой дериватизированной примеси к площади пика дериватизированного эритритола на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *В*0 | − | отношение площади пика каждой дериватизированной примеси к площади пика дериватизированного эритритола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца каждой примеси, мг; |
|  | *W* | − | содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание заявленной примеси в стандартном образце каждой примеси, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**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 %. Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор.* Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в азотной кислоты 0,1 М растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Растворы сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора никеля с концентрацией 1 г/л и доводят объём раствора азотной кислоты 0,1 М раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В три мерные колбы вместимостью 10 мл помещают 1,0, 2,0 и 4,0 мл полученного раствора соответственно и доводят объём раствора азотной кислоты 0,1 М раствором до метки.

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя азотной кислоты 0,1 М раствор. Измеряют поглощение испытуемого раствора и растворов сравнения при длине волны 352,5 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым никелевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

**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.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). В 10 мл воды растворяют 1 г субстанции.

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 5 ЕЭ на 1 г ксилитола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца ксилитола и испытуемый раствор Б после дериватизации.

Содержание ксилитола C5H12O5 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙100·10·100}{B\_{0}∙a\_{1}∙10∙1·(100-W)}=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙10 000}{B\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | – | отношение площади пика дериватизированного ксилитола к площади пика дериватизированного эритритола на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *В*0 | − | отношение площади пика дериватизированного ксилитола к площади пика дериватизированного эритритола на хроматограмме раствора стандартного образца ксилитола; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца ксилитола, мг; |
|  | *W* | − | содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание ксилитола в стандартном образце ксилитола, %. |

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

\*Приводится для информации.

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