МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Маннитол** |  | **ФС.2.1.0452** |
| **Маннитол** |  |  |
| **Mannitolum** |  | **Взамен ВФС 42-3421-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C6H14O6 | М.м. 182,17 |
| [69-65-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

D-Маннит.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % маннитола C6H14O6 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, очень мало растворим или практически нерастворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца маннитола.

Если спектры различаются, 25 мг субстанции и фармакопейного стандартного образца маннитола по отдельности растворяют без нагревания в 0,25 мл воды; раствор должен быть прозрачным. Полученный раствор выпаривают при 100 °С в течение 1 ч, затем постепенно применяют вакуум до получения сухих остатков, которые представляют собой не липкий, белый или слегка жёлтоватый порошок. Записывают спектры сухих остатков.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 165 до 170 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От +23 до +25 в пересчёте на сухое вещество (ОФС «Оптическое вращение»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 г субстанции и 2,6 г натрия тетрабората, растворяют в 20 мл воды при температуре 30 °С, встряхивают в течение 15–30 мин без последующего нагревания и доводят объём раствора водой до метки.

**Прозрачность раствора**. Раствор 5,0 г субстанции в 50,0 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

**Кислотность или щёлочность.** Около 10,0 г субстанции растворяют в 120,0 мл воды, свободной от углерода диоксида, нейтрализованной по фенолфталеину 0,02 М раствором натрия гидроксида. Для изменения окраски раствора на розовую должно потребоваться не более 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

**Электропроводность.** Не более 20 мкСм∙см–1(ОФС «Электропроводность»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, нагревая при температуре 40–50 °С, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Измеряют электропроводность полученного раствора при постоянном перемешивании.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,25 г маннитола и 0,25 г сорбита (примесь А) и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для идентификации пиков*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г мальтита (примесь В) и 0,1 г изомальтита (примесь С) и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А (сорбит): D-Глюцит [50-70-4].

Примесь В (мальтит): 4-O-(α-D-Глюкопиранозил)-D-глюцит [585-88-6].

Примесь С (изомальтит): 6-O-(α-D-Глюкопиранозил)-D-глюцит—1-O-(α-D-глюкопиранозил)-D-маннит [64519-82-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, ионообменная смола сильнокислотная (кальциевая форма), 9 мкм; |
| Температура колонки | 85 ± 2 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический, термостатируемый (например 40 °С); |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика маннитола. |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения Б, раствор сравнения А и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Маннитол – 1 (около 20 мин); примесь С (первый пик) – около 0,6; примесь В – около 0,7; примесь С (второй пик) – около 0,73; примесь А – около 1,2. Может наблюдаться слияние пика примеси В и второго пика примеси С.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками маннитола и примеси А должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей:*

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

- суммарная площадь пиков примесей В и С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

**Восстанавливающие сахара.** Не более 0,1 % в пересчёте на глюкозу.

К 7,0 г субстанции прибавляют 13 мл воды, 40 мл медно-тартратного реактива, осторожно кипятят в течение 3 мин и выдерживают 2 мин до образования осадка. Раствор фильтруют через фильтр из сплавленного стекла с размером пор от 4 до 10 мкм. Полученный осадок промывают водой, нагретой до температуры от 50 до 60 °С, до исчезновения щелочной реакции среды и фильтруют смывы через тот же фильтр. Полученный осадок немедленно растворяют в 20 мл железа(III) сульфата раствора в серной кислоте 5 %, фильтруют через тот же фильтр и промывают фильтр 20 мл воды. Полученные смывы объединяют с фильтратом, нагревают до температуры от 78 до 82 °С и титруют 0,02 М раствором калия перманганата, до изменения окраски с зелёной на розовую, сохраняющуюся не менее 10 с.

Должно потребоваться не более 3,2 мл 0,02 М раствора калия перманганата.

**Никель.** В соответствии с ОФС «Никель в полиолах».

*Испытуемый раствор.* В мерной колбе вместимостью 100 мл суспендируют 10,0 г субстанции с 30,0 мл уксусной кислоты разведённой 12 % и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание – Перед каждым измерением промывают водой и устанавливают нулевую точку на приборе.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Сушат 1,0 г (точная навеска) субстанции при температуре 105 °С в течение 4 ч.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,0005 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», (метод 3 А или 3 Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

\*\***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 75 мг субстанции в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь.

\*\***Бактериальные эндотоксины.** В соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины».

Для растворов для парентерального применения с концентрацией маннитола:

- 100 г/л и менее:не более 4,0 ЕЭ на 1 г маннитола;

- более 100 г/л:не более 2,5 ЕЭ на 1 г маннитола.

**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 маннитола.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г (точная навеска) фармакопейного стандартного образца маннитола и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца маннитола и испытуемый раствор.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика маннитола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика маннитола на хроматограмме раствора стандартного образца маннитола; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца маннитола, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | − | содержание маннитола в фармакопейном стандартном образце маннитола, %. |

ХРАНЕНИЕ

Не требует специальных условий хранения.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения. Испытанию на аномальную токсичность подлежит субстанция, полученная из растительного сырья.