**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **МАННИТОЛ** |
| *Mannitolum* |
| Mannitol |
|  |
| C6H14O6 | *M*r 182,2 |
| [69-65-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

D-Маннитол.

*Cодержание*: от 97,0 % до 102,0 % в пересчёте на сухую субстанцию.

ПРОИЗВОДСТВО

Производственный процесс должен быть валидирован для подтверждения соответствия полученной субстанции следующему испытанию:

Аномальная токсичность (*ОФС «Аномальная токсичность»*). Субстанция должна быть нетоксичной. Тест-доза – 75 мг испытуемого образца в 0,5 мл раствора 9 г/л *натрия хлорида* на мышь.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле 96 %.

Обладает полиморфизмом *(ОФС «Полиморфизм»)*.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*Первая идентификация*: *В.*

*Вторая идентификация*: *А, Б, Г, Д.*

А. **Удельное оптическое вращение** *(ОФС «Оптическое вращение»)*. От +23 до +25 в пересчёте на сухую субстанцию.

2,0 г испытуемого образца и 2,6 г *динатрия 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 25,0 мл.

Б. **Температура плавления** *(ОФС «Температура плавления»)* см. раздел *Испытания*.

В. **ИК-спектрометрия** *(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.

*Образец сравнения*: фармакопейный стандартный образец *маннитола*.

*Требование*: инфракрасный спектр поглощения испытуемого образца должен соответствовать инфракрасному спектру фармакопейного стандартного образца *маннитола*.

Если полученные спектры различаются, растворяют по отдельности 25 мг испытуемого образца и 25 мг фармакопейного стандартного образца *маннитола* без нагревания в 0,25 мл *воды дистиллированной*; растворы должны быть прозрачными. Полученные растворы выпаривают досуха в микроволновой печи с мощностью 600–700 Вт в течение 20 мин или в сушильном шкафу при температуре 100 °С в течение 1 ч, затем применяют вакуум до получения сухих остатков, которые представляют собой нелипкий, белый или слегка желтоватый порошок. Записывают новые спектры, используя полученные остатки.

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

*Испытуемый раствор*. 25 мг испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Раствор сравнения (а)*. 25 мг фармакопейного стандартного образца *маннитола* растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Раствор сравнения (б)*. 25 мг *маннитола* и 25 мг *сорбитола* растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем силикагеля;*

*- подвижная фаза (ПФ): вода – этилацетат – пропанол* (10:20:70 *об/об/об*);

- *наносимый объём пробы*: 2 мкл;

- *высушивание*: на воздухе;

- *детектирование*: опрыскивают *4-аминобензойной кислоты раствором*, сушат в потоке холодного воздуха до удаления ацетона, нагревают при температуре 100 °С в течение 15 мин и охлаждают до комнатной температуры. Опрыскивают раствором 2 г/л *натрия перйодата*, сушат в потоке холодного воздуха и нагревают при температуре 100 °С в течение 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (б)). Должны обнаруживаться 2 чётко разделённые зоны адсорбции.

*Требование*: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующая ей по величине и окраске.

Д. **Качественная реакция.** Все растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор А*. К 2 мл *меди(II) сульфата раствора 10 %* прибавляют по каплям *аммиака раствор 10 %* до получения прозрачного раствора тёмно-синего цвета и доводят объём раствора *водой* до 20 мл.

*Испытуемый раствор*. 15 г испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

К 2 мл испытуемого раствора прибавляют 5 мл раствора А и хорошо встряхивают; образуется творожистый осадок сине-голубого цвета.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора** *(ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»)*.

5,0 г испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

**Цветность раствора** *(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2)*.

Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

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

20,0 г испытуемого образца растворяют в *воде*, *не содержащей углерода диоксида*, приготовленной из *воды дистиллированной* нагреванием при температуре 40–50 °С, и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Охлаждают и измеряют электропроводность раствора при осторожном перемешивании магнитной мешалкой при температуре 25 °С.

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

**Родственные примеси.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*.

*Испытуемый раствор.* 0,50 г испытуемого образца растворяют в 2,5 мл *воды* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 0,50 г фармакопейного стандартного образца *маннитола* растворяют в 2,5 мл *воды* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 2,0 мл испытуемого раствора доводят *водой* до объёма 100,0 мл.

*Раствор сравнения (в).* 0,5 мл раствора сравнения (б) доводят *водой* до объёма 20,0 мл.

*Раствор сравнения (г)*. 0,25 г *маннитола* и 0,25 г *сорбитола* (примесь А) растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Раствор сравнения (д)*. 0,5 г *мальтита* (примесь В) и 0,5 г *изомальтита* (примесь С) растворяют в 5 мл *воды* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят *водой* до объёма 10 мл.

Примечание

Примесь А (D-сорбитол): D-глюцитол.

Примесь В (D-мальтитол): 4-*O*-α-D-глюкопиранозил-D-глюцитол.

Примесь С (изомальт): смесь 6-*O*-α-D-глюкопиранозил-D-глюцитола и 1-*O*-α-D-глюкопиранозил-D-маннитола.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка*: длиной 0,3 м и внутренним диаметром 7,8 мм; заполненная *катионообменной смолой сильной (кальциевая форма)* с размером частиц 9 мкм;

- *температура колонки*: 85 ± 2 °С;

- *подвижная фаза*: дегазированная *вода для хроматографии*;

- *скорость подвижной фазы*: 0,5 мл/мин;

- *детектор*: дифференциальный рефрактометр, поддерживаемый при постоянной температуре (например, 40 °С);

- *вводимый объём пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (б), (в), (г) и (д);

- *время хроматографирования*: должно в 1,5 раза превышать время удерживания маннитола.

*Идентификация примесей*: для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора сравнения (г); для идентификации пиков примесей В и С используют хроматограмму раствора сравнения (д).

*Относительное время удерживания* (время удерживания маннитола 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* (раствор сравнения (г)):

- *разрешение (RS)*: не менее 2,0 между пиками маннитола и примеси А.

*Пределы содержания примесей:*

- *примесь А*: не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (2,0 %);

- *сумма примесей В и С:* не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (2,0 %);

- *неидентифицированные примеси*: для каждой примеси не более
2-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,1 %);

- *сумма примесей*: не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (2,0 %);

- *неучитываемый предел*: не учитывают пики, площади которых составляют менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,05 %).

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

К 7,0 г испытуемого образца прибавляют 13 мл *воды*, 40 мл *медно-тартратного реактива*, осторожно кипятят в течение 3 мин и выдерживают 2 мин до образования осадка. Фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор от 10 мкм до 16 мкм, покрытый *диатомитом*, или стеклянный фильтр с размером пор от 4 мкм до 10 мкм (*ОФС «Пористость стеклянных фильтров»*). Фильтрат отбрасывают. Полученный осадок промывают *водой*, нагретой до температуры от 50 °С до 60 °С, до исчезновения слабощелочной реакции среды в собранной промывной воде и фильтруют смывы через тот же стеклянный фильтр с осадком. Фильтрат отбрасывают. Полученный осадок немедленно растворяют в 20 мл *железа(III) сульфата раствора в серной кислоте 5 %*, фильтруют через тот же стеклянный фильтр и промывают фильтр 15–20 мл *воды*. Полученные смывы объединяют с фильтратом, нагревают до температуры 80 °С и титруют *0,02 М раствором калия перманганата* до изменения окраски с зелёной на розовую, сохраняющуюся не менее 10 с. На титрование должно потребоваться не более 3,2 мл *0,02 М раствора калия перманганата*.

**Никель** *(ОФС «Никель в полиолах»)*.

**Потеря в массе при высушивании** *(ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1)*. Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 4 ч.

**Тяжёлые металлы.** Не более 5 ppm.

*Испытуемый раствор*. 5,0 г испытуемого образца растворяют в 40 мл *воды*, прибавляют 2 мл *уксусной кислоты разведённой 12 %* и доводят объём раствора *водой* до 50 мл.

*Раствор сравнения*. К 2,5 мл *свинца стандартного раствора 10 мкг/мл* прибавляют 2 мл *уксусной кислоты разведённой 12 %* и доводят объём раствора *водой* до 50 мл.

К полученным растворам прибавляют по 50 мкл *натрия сульфида водно-глицеринового раствора*, тщательно перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Просматривают пробирки вдоль вертикально оси или горизонтально (перпендикулярно оси) на матово-белом фоне. Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску раствора сравнения.

**Микробиологическая чистота.** Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

**Бактериальные эндотоксины** *(ОФС «Бактериальные эндотоксины»)*. Если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов для парентерального применения без дополнительной соответствующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов:

- менее 4,0 МЕ/г для лекарственных препаратов парентерального применения с концентрацией маннитола 100 г/л и менее;

- менее 2,5 МЕ/г для лекарственных препаратов парентерального применения с концентрацией маннитола более 100 г/л.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод ВЭЖХ *(ОФС* «*Высокоэффективная жидкостная хроматография»)* в условиях, описанных в испытании «Родственные примеси», со следующими изменениями.

*Ввод проб:* испытуемый раствор и раствор сравнения (а).

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика маннитола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика маннитола на хроматограмме раствора сравнения (а); |
|  | *a*1 | − | навеска испытуемого образца, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца *маннитола*, мг; |
|  | *P* | − | содержание маннитола в фармакопейном стандартном образце *маннитола*, %; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %. |

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают, если применимо:

- максимальную концентрацию бактериальных эндотоксинов;

- что субстанция пригодна для производства лекарственных препаратов парентерального применения.

ХРАНЕНИЕ

Не требует специальных условий хранения.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Данные показатели могут быть важны, если маннитол применяется в качестве наполнителя в таблетках и капсулах:

**Распределение** **частиц по размеру** *(ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»* или *ОФС «Ситовой анализ»)*.

**Сыпучесть порошков** *(ОФС «Сыпучесть порошков»)*.