**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| ФС.0.0.0000 | |
| **ЛАКТИТОЛ МОНОГИДРАТ** | |
| *Lactitolum monohydricum* | |
| Lactitol monohydrate | |
|  | |
| C12H24O11·H2O | *M*r 362,3 |
| [81025-04-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-*O*-(β-D-Галактопиранозил)-D-глюцитол моногидрат.

*Содержание:* от 96,5 % до 102,0 % C12H24О11 в пересчёте на безводную и свободную от остаточных органических растворителей субстанцию.

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*Первая идентификация:* *Б*.

*Вторая идентификация:* *А, В*.

А. **Удельное оптическое вращение** (см. раздел *Испытания*).

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

*Образец сравнения:* фармакопейный стандартный образец *лактитола моногидрата*.

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

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20 мл.

*Раствор сравнения (а).* 5 мг фармакопейного стандартного образца *лактитола моногидрата* растворяют в *метаноле* и доводят объём раствора тем же растворителем до 2 мл.

*Раствор сравнения (б).* 2,5 мг фармакопейного стандартного образца *сорбитола* (примесь Е) растворяют в 1 мл раствора сравнения (а) и доводят объём раствора *метанолом* до 10 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем* *силикагеля* *G*;

- *подвижная фаза (ПФ): вода – ацетонитрил* (25:75 *об/об*);

*- наносимый объём пробы*: 2 мкл;

- *высушивание*: на воздухе;

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

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,000 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида,* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

**Прозрачность раствора** *(ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).* Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность раствора** *(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).* Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения BY7.

**Кислотность или щёлочность**. К 10 мл раствора S прибавляют 10 мл *воды, свободной от углерода диоксида.* К 10 мл полученного раствора прибавляют 50 мкл *фенолфталеина раствора 0,1 %*. Окраска индикатора должна измениться на розовую при прибавлении не более 0,2 мл *0,01 М раствора натрия гидроксида*. К другим 10 мл раствора прибавляют 50 мкл *метилового красного раствора 0,05 %*. Окраска индикатора должна измениться на красную при прибавлении не более 0,3 мл *0,01 М раствора хлористоводородной кислоты*.

**Удельное оптическое вращение** *(ОФС «Оптическое вращение»).* От +13,5 до +15,5 в пересчёте на безводную субстанцию. Определение проводят с использованием раствора S.

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

*Испытуемый раствор (а).* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

*Испытуемый раствор (б).* 2,0 мл испытуемого раствора (а) доводят *водой* до объёма 50,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 5,0 мг фармакопейного стандартного образца *лактитола моногидрата* и 5 мг *глицерола* растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят *водой* до объёма 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят *водой* до объёма 100,0 мл.

*Раствор для определения разрешения.* 2,5 мл раствора сравнения (а) доводят *водой* до объёма 10,0 мл.

Примечание

Примесь A (лактоза): 4-*O*-(β-D-галактопиранозил)-D-глюкопираноза.

Примесь B (лактулитол): 3-*O*-(β-D-галактопиранозил)-D-маннитол.

Примесь C: D-маннитол.

Примесь D (дульцитол): галактитол.

Примесь E (D-сорбитол): D-глюцитол.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,30 м и внутренним диаметром 7,8 мм, заполненная *катионообменной смолой сильной (кальциевая форма)*;

- *температура колонки:* 60 °С;

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

- *скорость подвижной фазы:* 0,6 мл/мин;

- *детектор:* дифференциальный рефрактометр с возможностью поддерживания постоянной температуры ячейки (35 °С);

- *вводимый объём пробы:* по 100 мкл испытуемого раствора (а), раствора сравнения (б) и раствора для определения разрешения;

- *время хроматографирования:* должно в 2,5 раза превышать время удерживания лактитола.

*Относительное время удерживания* (время удерживания лактитола – 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* (раствор для определения разрешения):

- *разрешение (RS)*: не менее 5,0 между пиками лактитола и глицерола.

*Пределы содержания примесей:*

- площадь пика *примеси В* должна быть не более чем площадь пика лактитола на хроматограмме раствора для определения разрешения (1,0 %);

- *сумма площадей пиков других примесей* должна быть не более чем площадь пика лактитола на хроматограмме раствора для определения разрешения (1,0 %);

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

**Восстанавливающие сахара**. Не более 0,2 %. Титриметрия *(ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).*

5,0 г испытуемого образца растворяют при слабом нагревании в 3 мл *воды*, охлаждают. Прибавляют 20 мл *медно-цитратного раствора* и несколько стеклянных шариков, нагревают так, чтобы кипение началось через 4 мин, кипятят в течение 3 мин, быстро охлаждают. Прибавляют 100 мл *уксусной кислоты раствора 2,4 % (об/об)* и 20,0 мл *0,025 М раствора йода*. При непрерывном встряхивании прибавляют 25 мл смеси 6 объёмов *хлористоводородной кислоты* и 94 объёмов *воды*. После растворения осадка в полученном растворе титруют избыток йода *0,05 М раствором натрия тиосульфата* до слабо-жёлтого окрашивания, прибавляют 1,0 мл *крахмала раствора 1 %* и титруют до обесцвечивания. На титрование расходуется не менее 12,8 мл *0,05 М раствора натрия тиосульфата*.

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»).*

**Вода** *(ОФС «Определение воды», метод 1).* От 4,5 % до 5,5 %. Определение проводят с использованием 0,300 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** *(ОФС «Сульфатная зола»).* Не более 0,1 %. Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

**Тяжёлые металлы** *(ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3Б).* Не более 10 ppm.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика лактитола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика лактитола на хроматограмме раствора сравнения (а); |
|  | *а*1 | – | навеска испытуемого образца, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца *лактитола моногидрата*, мг; |
|  | *P* | – | содержание лактитола в фармакопейном стандартном образце *лактитола моногидрата*, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в испытуемом образце, %. |

ХРАНЕНИЕ

В хорошо укупоренной упаковке.