**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **КСИЛИТОЛ** |
| *Xylitolum* |
| Xylitol |
|  |
| C5H12O5 | *M*r 152,1  |
| [87-99-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Мезо*-ксилитол.

*Содержание*: от 98,0 % до 102,0 % в пересчёте на безводную и свободную от остаточных органических растворителей субстанцию.

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*Первая идентификация: Б.*

*Вторая идентификация: А, В.*

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

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

*Испытуемый образец:* суспензия в *парафине жидком*.

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

*Требование*: инфракрасный спектр испытуемого образца должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца *ксилитола.*

В. **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).* 25мг фармакопейного стандартного образца *ксилитола* растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

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

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем силикагеля;*

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

- *наносимый объём проб:* 2 мкл;

- *пробег фронта подвижной фазы*:более 3/4 длины пластинки;

- *высушивание*: на воздухе;

- *детектирование:* опрыскивают *4-аминобензойной кислоты раствора*, высушивают в потоке холодного воздуха до испарения ацетона, затем нагревают при 100°С в течение 15 мин; охлаждают, опрыскивают 2 г/л раствором *натрия перйодата*, высушивают в потоке холодного воздуха, затем нагревают при 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 абсорбции на уровне зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующая ей по величине и окраске.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора** *(ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»)*. 2,5 г испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл. Опалесценция раствора не должна превышать
опалесценцию эталона IV.

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

**Электропроводность** *(ОФС «Электропроводность»).* Не более 20 мкСм/см-1.

*Испытуемый раствор*. 20,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида*, приготовленной из *воды дистиллированной*

и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Измеряют электропроводность испытуемого раствора при осторожном перемешивании на магнитной мешалке.

**Восстанавливающие сахара.** Не более 0,2 % в пересчёте на декстрозу. 5,0 г испытуемого образца растворяют 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, прибавляют 100 мл *уксусной кислоты раствора 2,4 %* и 20,0 мл *0,025 М раствора йода*. При непрерывном встряхивании прибавляют 25 мл смеси 6 объёмов *хлористоводородной кислоты концентрированной* и 94 объёма *воды*. После растворения осадка избыток йода титруют *0,05 М раствором натрия тиосульфата* (индикатор – 1 мл *крахмала раствора 1 %*, добавляют ближе к концу титрования). Должно быть израсходовано не менее 12,8 мл *0,05 М раствором натрия тиосульфата*.

**Родственные примеси***.* Газовая хроматография *(ОФС «Газовая хроматография»).*

*Раствор внутреннего стандарта.* 5 мг *эритритола* растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

*Испытуемый раствор (а).* 5,000 г испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

*Испытуемый раствор (б).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят *водой* до 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 5,0 мг фармакопейного стандартного *образца L-арабинита* (примесь А), 5,0 мгфармакопейного стандартного образца *галактитола* (примесь В), 5,0 мгфармакопейного стандартного образца *маннитола* (примесь С) и 5,0 мгфармакопейного стандартного образца *сорбитола* (примесь D) растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* Растворяют50,0 мг фармакопейного стандартного образца *ксилитола* в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

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 раствора сравнения (а) и в четвёртую – 1,0 мл раствора сравнения (б). 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 ангидри*да и каждый раствор кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч до завершения ацетилирования.

*Условия хроматографирования:*

*- колонка:* кварцевая капиллярная длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм, покрытая слоем *поли(цианопропил)(7)* *(фенил)(7)(метил)(86)силоксан* толщиной 0,25 мкм;

- *газ-носитель*: азот для хроматографии;

- *скорость газа-носителя*: 1 мл/мин;

- *деление потока*: от 1:50 до 1:100;

- *режим изменения температуры*:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Элемент** | **Время (мин.)** | **Температура (0С)** |
| Колонка | 0−1 1−6 6−30 | 170 170 → 230230 |
| Блок ввода проб |  | 250 |
| Детектор |  | 250 |

- *детектор*: пламенно-ионизационный;

- *вводимый объём пробы*: 1 мкл испытуемого раствора (а), раствора сравнения (а) (растворы, полученные после дериватизации).

*Относительное время удерживание* (время удерживания ксилитола около 15 мин): эритритол – около 0,6; примесь A − около 0,9; примесь C − около 1,4; примесь В − около 1,45; примесь D − около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения(а)):

- *разрешение (RS)*: не менее 2,0 между пиками примеси B и примеси D на хроматограмме.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | отношение площади пика каждой дериватизированной примеси к площади пика дериватизированного эритритола на хроматограмме испытуемого раствора (а); |
|  | *S*0 | − | отношение площади пика каждой дериватизированной примеси к площади пика дериватизированного эритритола на хроматограмме раствора сравнения (а); |
|  | *а*1 | − | навеска испытуемого образца, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца каждой примеси, мг; |
|  | *P* | − | содержание заявленной примеси в фармакопейном стандартном образце каждой примеси, %. |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в испытуемом образце, %. |

Сумма примесей на хроматограмме, полученной в испытуемом растворе (а), не более 2,0 %. Не учитывают любые пики, площадь которых менее 0,05 %.

**Свинец** *(ОФС «Свинец в сахарах», метод 1).* Не более 0,5 ppm.

Растворяют испытуемый образец в 150,0 мл смеси растворителей.

**Никель** *(ОФС «Никель в полиолах»).* Не более 1 ppm.

Растворяют испытуемый образец в 150,0 мл смеси растворителей.

**Вода** *(ОФС «Определение воды»,* *метод 1)***.** Не более 1,0 %. Определение проводят с использованием 1,00 г испытуемого образца.

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

**Бактериальные эндотоксины***(ОФС «Бактериальные эндотоксины»).* Менее 4 МЕ/г, если концентрация ксилитола менее 100 г/л, и менее 2,5 МЕ/г, если концентрация 100 г/л или более ксилитола, когда он предназначен для использования при производстве парентеральных препаратов без дополнительной соответствующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

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

КОЛИЧЕСТЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод ГХ *(ОФС «Газовая хроматография»)* в условиях, описанных в испытании «Родственные примеси», со следующими изменениями:

- *вводимый объём пробы*: 1 мкл испытуемого раствора (б), раствора сравнения (б) (растворы, полученные после дериватизации).

Содержание ксилитола C5H12O5 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | отношение площади пика дериватизированного ксилитола к площади пика дериватизированного эритритола на хроматограмме испытуемого раствора (б); |
|  | *S*0 | − | отношение площади пика дериватизированного ксилитола к площади пика дериватизированного эритритола на хроматограмме раствора сравнения (б); |
|  | *а*1 | − | навеска испытуемого образца, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца, мг; |
|  | *P* | − | содержание ксилитола в фармакопейном стандартном образце ксилитола, %. |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в испытуемом образце, %. |