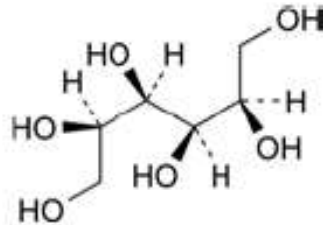


01/2017:0559
javított 9.2MANNITOLUM⁽¹⁾

Mannit

C₆H₁₄O₆
[69-65-8]M_r 182,2

DEFINÍCIÓ

D-Mannit.

Tartalom: 97,0–102,0% (szárított anyagra).

*SAJÁTSÁGOK

Küllem: fehér vagy csaknem fehér, kristály vagy por.

Oldékonyság: vízben bőségesen oldódik; etanolban (96%) gyakorlatilag nem oldódik.

Polimorfíára hajlamos (5.9). ♦

AZONOSÍTÁS

Első azonosítás: C.

◊Második azonosítás: A, B, D.

A. Fajlagos optikai forgatóképesség (2.2.7): +23 és +25 között (szárított anyagra).

2,00 g vizsgálandó anyagot és 2.6 g *R* dinátrium-tetraborátot kb. 20 ml *R* vízben 30 °C-on oldunk, majd az oldatot 15–30 percen keresztül további melegítés nélkül folyamatosan rázogattjuk. A kapott tiszta oldatot *R* vízzel 25,0 ml-re hígítjuk.

B. Olvadáspont (lásd Vizsgálatok) ◊

C. Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

Összehasonlítás: *CRS* mannittal.

Amennyiben a szilárd anyagok spektrumai eltérőek, 25 mg vizsgálandó anyagot és 25 mg referenciaanyagot külön-külön, két üvegcsőben 0,25 ml *R* desztillált vízben melegítés nélkül

⁽¹⁾ Ez a cikkely gyógyszerkönyvi harmonizáción esett át. Lsd az 5.8. Gyógyszerkönyvi harmonizáció c. általános fejezetet.

oldunk. Tiszta oldatokat kell kapnunk, melyeket mikrohullámú szárítóberendezésben, 20 percen át 1000-1300 W teljesítményt alkalmazva, vagy egy órán át szárítószekrényben, 100 °C-on majd fokozatosan vákuumot használva, szárazra párologtatunk. A maradékokból, amelyek nem ragacsos, fehér vagy sárga port képeznek, új spektrumokat veszünk fel.

°D. Vékonyréteg-kromatográfia (2.2.27).

Vizsgálati oldat. A vizsgálandó anyag 25 mg-ját *R* vízzel 10 ml-re oldjuk.

Összehasonlító oldat (a). 25 mg *CRS* mannitot *R* vízzel 10 ml-re oldunk.

Összehasonlító oldat (b). 25 mg *R* mannitot és 25 mg *R* szorbitot *R* vízzel 10 ml-re oldunk.

Lemez: *R* VRK szilikagél *G* lemez.

Kifejlesztőszer: *R* víz – *R* etil-acetát – *R* propanol (10+20+70 V/V).

Felvitel: 2 µl.

Kifejlesztés: a lemezmagasság kétharmadáig.

Szárítás: levegőn.

Előhívás: a lemezt *R* 4-aminobenzoésav-oldattal bepermetezzük, majd hideg levegőáramban az acetone eltávozásáig szárítjuk. Ezután 15 percig 100 °C-on melegítjük. Lehűlés után *R* nátrium-perjodát 2 g/l-es oldatával bepermetezzük, majd hideg levegőáramban szárítjuk, végül 15 percig ismét 100 °C-on melegítjük.

Rendszeralkalmasság: *b*) összehasonlító oldat:

– a kromatogramon két, egymástól jól elkülönülő folt látható.

Követelmények: a vizsgálati oldat kromatogramjának főfoltja – helyét, színét és méretét tekintve – egyezzen meg az *a*) összehasonlító oldat kromatogramjának főfoltjával.◊

VIZSGÁLATOK

Az oldat külleme. Az oldat tiszta (2.2.1) és színtelen legyen (2.2.2, II. módszer).

5,0 g anyagot *R* vízzel 50 ml-re oldunk.

Elektromos vezetés (2.2.38): legfeljebb 20 µS·cm⁻¹.

20,0 g anyagot *R* desztillált vízből készült *R* szén-dioxid-mentes vízben 40–50 °C-ra melegítve oldunk, majd az oldatot ezen oldószerrel 100,0 ml-re hígítjuk. Lehűtés után mágneses keverővel folytatott, lassú keverés közben megmérjük az oldat elektromos vezetését.

Olvadáspont (2.2.14): 165–170 °C.

Redukáló cukrok: legfeljebb 0,1% (glükózban kifejezve).

7,0 g anyaghoz 13 ml *R* vizet adunk, majd az így kapott oldatot 40 ml *R* réz(II)-tartarát-oldattal 3 percig óvatosan forraljuk, utána 2 percig állni hagyjuk. Csapadék keletkezik, melyet *R* diatomfölddel bevont zsugorított üvegszűrőn (16) (2.1.2) vagy zsugorított üvegszűrőn (10) (2.1.2) megsűrűnk. A csapadékot meleg (kb. 50 - 60 °C) *R* vízzel addig mossuk, amíg a mosófolyadék már nem lúgos, majd a mosófolyadék részleteket ugyanazon a zsugorított üvegszűrőn átszűrjük. A szüredéket elöntjük. Ezt követően a csapadékot azonnal 20 ml *R* vas(III)-szulfát-oldattal feloldjuk, az így kapott oldatot ugyanazon a zsugorított üvegszűrőn átszűrjük és a szűrőt 15-20 ml *R* vízzel átmoszuk. A mosófolyadék-részletekkel egyesített szüredéket 80 °C-ra felmelegítjük és 0,02 M kálium-permanganát-mérőoldattal megtitráljuk. A titrálás során legfeljebb 3,2 ml mérőoldat fogyhat, a végpontban az oldat színe zöldről rózsaszínűre változzon, és e szín legalább 10 másodpercig maradjon meg.

Rokon vegyületek. Folyadékkromatográfiás vizsgálat (2.2.29).

Vizsgálati oldat. 0,5 g vizsgálandó anyagot 2,5 ml *R* vízben oldunk, majd az oldatot *R* vízzel 10,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (a). 0,50 g *CRS* mannitot 2,5 ml *R* vízben oldunk, majd az oldatot *R* vízzel 10,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (b). A vizsgálati oldat 2,0 ml-ét *R* vízzel 100,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (c). A *b*) összehasonlító oldat 0,5 ml-ét *R* vízzel 20,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (d). 0,25 g *R* mannitot és 0,25 g *R* szorbitot (A-szennyező) 5 ml *R* vízben oldunk, majd az oldatot *R* vízzel 10,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (e). 0,5 g *R* maltitot (B-szennyező) és 0,5 g *R* izomaltitot (C-szennyező) 5 ml *R* vízben oldunk, majd az oldatot *R* vízzel 100 ml-re hígítjuk. Ezen oldat 2 ml-ét *R* vízzel 10 ml-re hígítjuk.

Oszlop:

- *méretei:* $l = 0,3$ m, $\varnothing = 7,8$ mm,
- *állófázis:* *R* erősen savas kationcserélő gyanta (kalcium-formában) (9 μ m),
- *hőmérséklet:* 85 ± 2 °C.

Mozgófázis: gázmentesített *R* víz.

Áramlási sebesség: 0,5 ml/perc.

Detektálás: állandó hőmérsékleten tartott refraktométer (például 40 °C).

Injektálás: 20–20 μ l-t a vizsgálati oldatból, valamint a *b*), a *c*), a *d*) és az *e*) összehasonlító oldatból.

Kromatografálási idő: a mannit retenciós idejének 1,5-szerese.

Szennyezők azonosítása: az A-szennyező csúcsának azonosítására a *d*) összehasonlító oldat kromatogramját használjuk, a B- és C-szennyezők csúcsainak azonosítására a *e*) összehasonlító oldat kromatogramját használjuk.

Relatív retenciók a mannitra (retenciós ideje: kb. 20 perc) vonatkoztatva: C-szennyező (első csúcs) kb. 0,6; B-szennyező kb. 0,7; C-szennyező (második csúcs) 0,73; A-szennyező kb. 1,2. A C-szennyező két csúcsként eluálódik. Előfordulhat a B-szennyező és a C-szennyező második csúcsának koelúciója.

Rendszeralkalmasság: *d*) összehasonlító oldat:

- *csúcsfelbontás:* legalább 2, a mannit és az A-szennyező között.

Követelmények:

- *A-szennyező:* csúcsterülete nem lehet nagyobb, mint a *b*) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területe (2,0%);
- *B- és C-szennyező összesen:* csúcsterületük összege nem lehet nagyobb, mint a *b*) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területe (2,0%);
- *egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezők egyenként:* csúcsterületük egyenként nem lehet nagyobb, mint a *c*) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területének kétszerese (0,10%);
- *szennyezők összesen:* csúcsterületük nem lehet nagyobb, mint a *b*) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs területe (2,0%);
- *elhanyagolási határ:* a *c*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területe (0,05%).

Nikkel (2.4.15): legfeljebb 1 ppm.

10,0 g vizsgálandó anyagot 30,0 ml *R* hígított ecetsavban szuszpendálunk majd *R* vízzel 100,0 ml-re hígítjuk. Vízzel telített *R* izobutil-metil-ketont használjunk.

A mérések között a rendszert *R* vízzel átöblítjük, majd a műszer nulla helyzetbe történő visszaállítását olyan, vízzel telített *R* izobutil-metil-ketonnal ellenőrizzük, amelyet a vizsgálati oldat készítésére előírtak szerint kezelünk, a vizsgálandó anyag nélkül.

Szárítási veszteség (2.2.32): legfeljebb 0,5%. Az anyag 1,000 g-ját szárítószekrényben 105 °C-on 4 órán át szárítjuk.

Mikrobiológiai tisztaság

Amennyiben az anyagot parenterális gyógyszerkészítmények előállítására szánják:

- TAMC: elfogadhatósági követelmény: 10^2 CFU /g (2.6.12).

Amennyiben az anyagot nem parenterális gyógyszerkészítmények előállítására szánják:

- TAMC: elfogadhatósági követelmény: 10^3 CFU /g (2.6.12),
- TYMC: elfogadhatósági követelmény: 10^2 CFU /g (2.6.12),
- *Escherichia coli* nem lehet jelen (2.6.13),
- \diamond *Salmonella* nem lehet jelen (2.6.13). \diamond

***Bakteriális endotoxinok** (2.6.14). A parenterális gyógyszerkészítmények előállítására szánt anyag – abban az esetben, ha a készítmény előállítása során nem alkalmaznak a bakteriális endotoxinok eltávolítására alkalmas eljárást:

- legfeljebb 4 NE/g, amennyiben a parenterális készítmény 100 g/l vagy ennél kisebb töménységben tartalmaz mannitot,
- legfeljebb 2,5 NE/g, amennyiben a parenterális készítmény 100 g/l-nél nagyobb töménységben tartalmaz mannitot. \blacklozenge

TARTALMI MEGHATÁROZÁS

Folyadékromatográfiás vizsgálat (2.2.29) a „Rokon vegyületek“ vizsgálatban előírtak szerint, a következő módosítással.

Injektálás: a vizsgálati oldatból és az *a*) összehasonlító oldatból.

Az anyag százalékos D-mannit tartalmát a csúcsterületek és a *CRS manniton* deklarált tartalom alapján számítjuk ki.

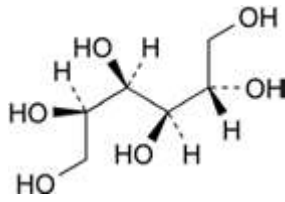
FELIRAT

A feliraton fel kell tüntetni:

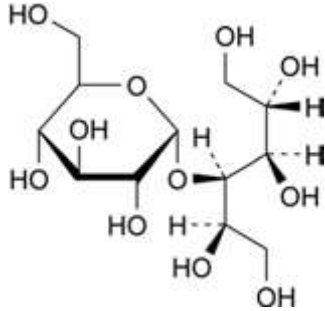
- adott esetben az anyag maximális bakteriális endotoxin koncentrációját,
- adott esetben, hogy az anyag alkalmas parenterális gyógyszerkészítmények előállítására.

SZENNYEZŐK

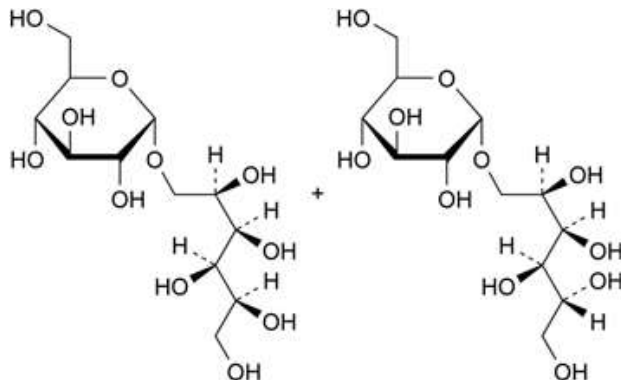
Egyedi határértékhez kötött (specifikált) szennyezők: A, B, C.



A. D-glucit (szorbit),



B. 4-O-α-D-glükopiranozil-D-glucit (D-maltit),



C. 6-O-α-D-glükopiranozil-D-glucit és 1-O-α-D-glükopiranozil-D-mannit keveréke (izomaltit).

A FELHASZNÁLÁST BEFOLYÁSOLÓ SAJÁTSÁGOK

Az alábbiakban tájékoztatás található azokról a sajátságokról, amelyeket a segédanyagként használt anyag egy vagy több funkciójának fontos, ellenőrző paramétereként tartanak számon (lásd az 5.15. általános fejezetet). Néhány sajátság, amelyet A felhasználást befolyásoló sajátságok című rész előír, a cikkely kötelező erejű részében is előírás, mivel ezek kötelező minőségi követelményeket fejeznek ki. Ilyen esetekben A felhasználást befolyásoló sajátságok című rész utalást tartalmaz a kötelező részben található vizsgálatra. E sajátságok ellenőrzése hozzájárulhat a gyógyszerkészítmény minőségéhez, azáltal, hogy növeli az előállítási eljárásnak és a gyógyszer felhasználáskor mutatott teljesítőképességének a megbízhatóságát. A hivatkozott ellenőrző módszerek megfelelőnek bizonyultak erre a célra, de más módszerek is alkalmazhatók. Egy adott sajátságra kapott eredmény közlésekor az alkalmazott ellenőrző módszert is fel kell tüntetni.

Az alábbi sajátságok lényegesek lehetnek a tablettákban és kapszulákban töltőanyagként használt mannit esetében.

Részecskeméret-eloszlás (2.9.31 vagy 2.9.38).

Porfolyás (2.9.36).