**Цитиколин натрия, раствор ФС**

**для внутривенного и**

**внутримышечного введения**

**Цитиколин, раствор**

**для внутривенного и**

**для внутримышечного введения Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цитиколин натрия, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цитиколина C14H26N4O11P2.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или светло-жёлтая жидкость.

**Подлинность***.1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца (испытание «Количественное определение»).

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

**Цветность раствора**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном ВY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 6,5 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

****Родственные примеси****. Определение проводят методом ВЭЖХ. Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 5,0 мл 40 % раствора гидроксида тетрабутиламмония, прибавляют 0,5 мл концентрированной фосфорной кислоты и доводят объём раствора водой до метки. К полученному раствору прибавляют 500 мл 0,01 М раствора дигидрофосфата калия и доводят pH до 4,5 концентрированной фосфорной кислотой.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол–буферный раствор 50:950.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точный объём препарата, содержащий 250 мг цитиколина и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг стандартного образца 5'-цитидиловой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 13,1 мг (точная навеска) стандартного образца цитиколина натрия, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 26,2 мг стандартного образца цитиколина натрия, растворяют в 5 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание:

5'-цитидиловая кислота: [(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-амино-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метанфосфоновая кислота, CAS 63-37-6;

уридин-5'-фосфохолин: [2-(триметиламмонио)этил]({[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метил]фосфонато]окси)фосфонат, CAS 99492-83-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 276 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствора сравнения А и Б, раствор стандартного образца и растворы для проверки пригодности и чувствительности хроматографической системы.

*Идентификация примесей*. 5'-Цитидиловую кислоту идентифицируют по хроматограмме раствора сравнения Б, уридин-5'-фосфохолин – по относительному времени удерживания.

*Относительные времена удерживания соединений*. Цитиколин – 1 (около 7 мин); 5'-цитидиловая кислота – около 1,5; уридин-5'-фосфохолин – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*.

на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками цитиколина  и 5'-цитидиловой кислоты должно быть не менее 3,0;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика цитиколина должно быть не менее 10;

на хроматограмме раствора стандартного образца:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) цитиколина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика цитиколина должно быть не более 2 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цитиколина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика уридин-5'-фосфохолина не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика цитиколина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 3,0 %);

– площадь пика 5'-цитидиловой кислоты не должна превышать половину площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать половину площади пика цитиколина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь пика цитиколина на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика цитиколина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг цитиколина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (испытание «Родственные примеси») и доводят объём раствора водой до метки.

Содержание цитиколина C14H26N4O11P2 в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика цитиколина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика цитиколина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество цитиколина в препарате, мг/мл; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца цитиколина натрия, мг; |
|  | *P* | – | содержание цитиколина натрия в стандартном образце цитиколина натрия, %. |
|  | 488,3 | – | молекулярная масса цитиколина; |
|  | 510,3 | – | молекулярная масса цитиколина натрия. |

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.