МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Цитиколин натрия, раствор ФС**

**для приёма внутрь**

**Цитиколин, раствор**

**для приёма внутрь**

**Citicolinum natrii**

**solutio ad usum internum Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цитиколин натрия, раствор для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит цитиколин натрия в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цитиколина C14H26N4O11P2.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Растворы».

**Подлинность***. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика цитиколина на хроматограмме раствора стандартного образца цитиколина натрия (раздел «Количественное определение»).

**pH**. От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность**. От 1,083 до 1,132 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

****Родственные примеси****. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,1 г динатрия гидрофосфата безводного и 3,4 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в воде, доводят рН раствора фосфорной кислотой разведенной 10 % до 6,00±0,05 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора – 1 сутки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, эквивалентный около 0,1 г (точная навеска) цитиколина и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цитиколина натрия.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 52 мг (точная навеска) стандартного образца цитиколина натрия, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор уридин-5'-фосфохолина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) 5'-уридинфосфатхолина мононатриевой соли ([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), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор 5'-цитидиловой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) 5'-цитидиловой кислоты ([(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), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца цитиколина натрия, 15,0 мл раствора уридин-5'-фосфохолина, 5,0 мл раствора 5'-цитидиловой кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г стандартного образца цитиколина натрия, растворяют в 50 мл воды, прибавляют 15,0 мл раствора уридин-5'-фосфохолина, 5,0 мл раствора 5'-цитидиловой кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца цитиколина натрия 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 | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 262 нм по сравнению с 375 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время детектирования | 20 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 0 | 100 |
| 5–15 | 0 → 15 | 100 → 85 |
| 15–20 | 15 | 85 |
| 20–21 | 15 → 70 | 85 → 30 |
| 21–30 | 70 | 30 |
| 30–31 | 70 → 0 | 30 → 100 |
| 31–60 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор стандартного образца цитиколина натрия и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Цитиколин – 1 (около 4 мин); уридин-5'-фосфохолин – около 1,2; 5'-цитидиловая кислота – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками цитиколина  и уридин-5'-фосфохолина  должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии* *пиков (AS)* цитиколина, уридин-5'-фосфохолина и 5'-цитидиловой кислоты должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площадей пиков цитиколина, уридин-5'-фосфохолина и 5'-цитидиловой кислоты должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цитиколина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания площадь пика 5'-цитидиловой кислоты умножают на 0,63.

Содержание уридин-5'-фосфохолина в процентах (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | − | площадь пика уридин-5'-фосфохолина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика уридин-5'-фосфохолина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | a0 | − | навеска уридин-5'-фосфохолина, мг; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, мл; |
|  | P | − | содержание уридин-5'-фосфохолина в стандартном образце уридин-5'-фосфохолина, %. |

Содержание 5'-цитидиловой кислоты в процентах (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | − | площадь пика 5'-цитидиловая кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика 5'-цитидиловой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | a0 | − | навеска 5'-цитидиловой кислоты, мг; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, мл; |
|  | P | − | содержание 5'-цитидиловая кислоты в стандартном образце 5'-цитидиловая кислоты, %. |

Содержание любой другой примеси в процентах (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика цитиколина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | a0 | − | навеска стандартного образца цитиколина натрия, мг; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, мл; |
|  | L | − | заявленное количество цитиколина натрия в препарате, мг/мл; |
|  | P | − | содержание цитиколина натрия в стандартном образце цитиколина натрия, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь уридин-5'-фосфохолина – не более 3,0 %;

– примесь 5'-цитидиловой кислоты – не более 0,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более 4,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика цитиколина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём»).

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, эквивалентный 0,1 г цитиколина, и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цитиколина натрия*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца цитиколина натрия, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цитиколина натрия и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца цитиколина натрия:

– *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.

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

**Хранение**. В защищённом от света месте.