МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цитиколин натрия, таблетки** |  | **ФС** |
| **Цитиколин, таблетки** |  |  |
| **Citicolini natrici tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цитиколин натрия, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижепривёденным требованиям.

Содержит цитиколин натрия в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества цитиколина C14H26N4O11P2.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество цитиколина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации цитиколина около 0,028 мг/мл. Срок годности раствора – 5 ч.

*Раствор стандартного образца цитиколина натрия*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 52 мг (точная навеска) стандартного образца цитиколина натрия, прибавляют 50 мл среды растворения, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца цитиколина натрия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Количество цитиколина C14H26N4O11P2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца цитиколина натрия; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цитиколина натрия, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание цитиколина натрия в стандартном образце цитиколина натрия, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество цитиколина в одной таблетке, мг; |
|  | *488,3* | – | молекулярная масса цитиколина; |
|  | *510,3* | – | молекулярная масса цитиколина натрия. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества цитиколина C14H26N4O11P2.

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

*Буферный раствор*. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 6,5 мл тетрабутиламмония гидроксида раствора 20 %, доводят pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,50±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,25 г цитиколина, прибавляют 50 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца цитиколина натрия*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 52 мг (точная навеска) стандартного образца цитиколина натрия, прибавляют 50 мл воды, растворяют, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца 5'-цитидиловой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 52 мг стандартного образца цитиколина натрия, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца 5'-цитидиловой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца цитиколина натрия и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 276 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | раствор стандартного образца цитиколина натрия, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы – 10 мин;  испытуемый раствор – 30 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Цитиколин – 1 (около 3,5 мин); 5'-цитидиловая кислота – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками цитиколина и 5'-цитидиловой кислотой должно быть не менее 1,5.

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 5,0 % (6 определений);

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика 5'-цитидиловой кислоты умножают на 0,705.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цитиколина на хроматограмме раствора стандартного образца цитиколина натрия; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цитиколина натрия, мг; |
|  | *P* | − | содержание цитиколина натрия в стандартном образце цитиколина натрия, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество цитиколина в одной таблетке, мг; |
|  | *488,3* | – | молекулярная масса цитиколина; |
|  | *510,3* | – | молекулярная масса цитиколина натрия. |

*Допустимое содержание примесей:*

- 5'-цитидиловая кислота – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Вода.** Не более 15,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,335 г цитиколина.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор триэтиламина.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,14 мл триэтиламина и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Раствор триэтиламина—метанол 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг цитиколина, прибавляют 30 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца цитиколина натрия*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 52 мг (точная навеска) стандартного образца цитиколина натрия, прибавляют 50 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 8 мин. |

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 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цитиколина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание цитиколина C14H26N4O11P2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) 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*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цитиколина натрия, мг; |
|  | *P* | − | содержание цитиколина натрия в стандартном образце цитиколина натрия, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество цитиколина в одной таблетке, мг; |
|  | *488,3* | – | молекулярная масса цитиколина; |
|  | *510,3* | – | молекулярная масса цитиколина натрия. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».