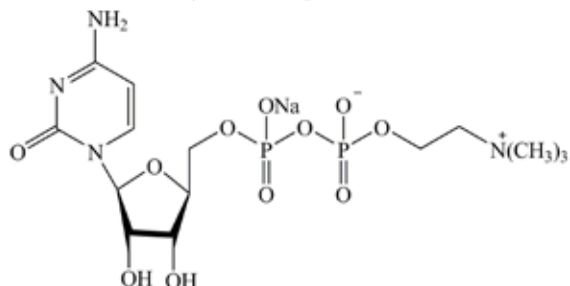


ЦИТИКОЛІН НАТРІЮ^N

Citicolinum natricum

CITICOLINE SODIUM

Синонім: цитиколіну мононатрієва сіль.



$C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$
[33818-15-4]

М.м. 510.3

Натрію [(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1-іл)-3,4-дигідроксиоксолан-2-іл]метокси-оксидо-фосфорил 2-(триметилазаніуміл)етил фосфат.

Вміст: не менше 98.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на суху речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

Розчинність. Легко розчинний у воді *P*, практично нерозчинний в етанолі (96 %) *P*, ацетоні *P* і метиленхлориді *P*.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

A. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Підготування зразка: субстанцію досліджують у дисках із калію бромідом *P*.

Відповідність: спектру ФСЗ ДФУ цитиколіну натрію.

B. Переглядають хроматограми, одержані при кількісному визначенні.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

C. 30 мг субстанції розчиняють у 2 мл води *P*. Одержаний розчин дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

ВИПРОБУВАННЯ

Розчин S. 1.0 г субстанції розчиняють у 8 мл води *P*.

Прозорість розчину (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

pH (2.2.3). Від 6.0 до 7.5.

0.5 г субстанції розчиняють у 10 мл води, вільній від вуглецю діоксиду, *P*.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 100.0 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

Розчин порівняння. 20 мг ФСЗ ДФУ цитидину 5-монофосфату і 20 мг ФСЗ ДФУ уридиндифосфатхоліну натрію розчиняють у воді *P*, додають 10.0 мл випробовуваного розчину і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 200.0 мл.

Колонка:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний, ендкепований *P* (5 мкм);

— температура: 25 °С.

Рухома фаза: 1.0 г натрію дигідрофосфату безводного *P* і 1.0 г тетрабутиламонію гідросульфату *P* розчиняють у 950 мл води *P*, доводять рН до 8.0 натрію гідроксиду розчином розведеним і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл.

Швидкість рухомої фази: 0.8 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 262 нм.

Інжекція: 25 мкл.

Час хроматографування: у 2.5 рази більше часу утримування цитиколіну.

Ідентифікація домішок: використовують хроматограму розчину порівняння для ідентифікації піків цитидину 5-монофосфату і уридиндифосфатхоліну; послідовність виходу піків: цитиколін, уридиндифосфатхолін, цитидину 5-монофосфат. Відносно утримування цитидиндифосфатетаноламіну до цитиколіну — близько 1.2.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння:

— ступінь розділення: не менше 6.0 між піками цитиколіну та уридиндифосфатхоліну; не менше 4.0 між піками уридиндифосфатхоліну та цитидину 5-монофосфату;

— ефективність хроматографічної колонки: не менше 2000 теоретичних тарілок для основних піків.

Нормування:

- *цитидину 5-монофосфат*: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка цитидину 5-монофосфату не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (0.1 %);
- *уридиндифосфатхолін*: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка уридиндифосфатхоліну не має перевищувати площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (0.1 %);
- *цитидиндифосфатетаноламін*: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка цитидиндифосфатетаноламіну не має перевищувати площі піка цитиколіну на хроматограмі розчину порівняння (0.1 %);
- *неспецифіковані домішки*: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка кожної неідентифікованої домішки не має перевищувати площі піка цитиколіну на хроматограмі розчину порівняння (0.10 %);
- *сума домішок*: не більше 0.5 %;
- *не враховують*: піки, площа яких не перевищує 0.5 площі піка цитиколіну на хроматограмі розчину порівняння (0.05 %).

Хлориди (2.4.4). Не більше 0.015 % (150 ppm).

0.335 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 15 мл.

Амонію солі (2.4.1, метод А). Не більше 0.05 % (500 ppm).

0.2 г субстанції розчиняють у 90 мл води Р і доводять тим самим розчинником до 100 мл.

Фосфати (2.4.11). Не більше 0.1 %.

10 мг субстанції розчиняють у воді та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

Арсен (2.4.2, метод А). Не більше 0.0001 % (1 ppm).

1.0 г субстанції має витримувати випробування на арсен.

Залізо (2.4.9). Не більше 0.01 % (100 ppm).

0.1 г субстанції має витримувати випробування на залізо.

Важкі метали (2.4.8, метод А). Не більше 0.001 % (10 ppm).

1.5 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину водою Р до 15 мл. Еталон готують із використанням свинцю еталонного розчину (1 ppm Pb) Р.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 5.0 %.

1.000 г субстанції сушать у вакуумі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5 год.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29) в умовах, описаних у випробуванні «Супровідні домішки», зі зміною.

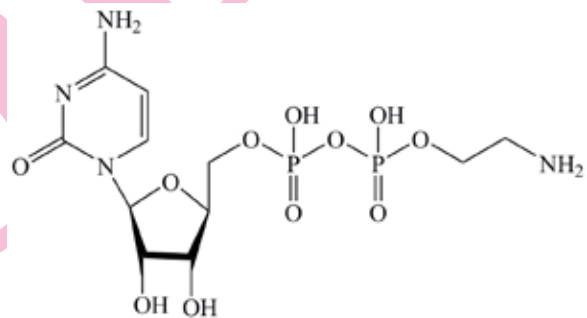
Випробовуваний розчин. 10.0 мл випробовуваного розчину, приготованого, як зазначено у випробуванні «Супровідні домішки», доводять водою Р до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння. 50.0 мг ФСЗ ДФУ цитиколіну натрію розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 50.0 мл.

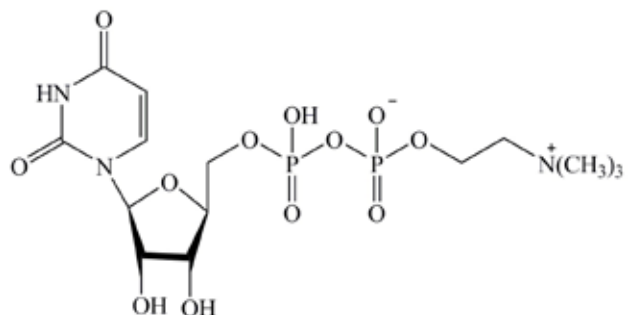
Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 271 нм.

Розраховують вміст $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$ у субстанції виходячи із заявленого вмісту $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$ у ФСЗ ДФУ цитиколіну натрію.

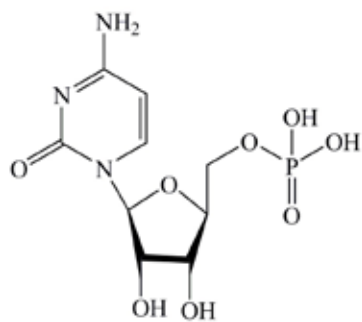
ДОМІШКИ



[2-аміноетоксигідроксифосфорил] [2-(2R,3S,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-2-іл)-3,4-дигідроксиоксолан-2-іл]метил гідрофосфат (цитидиндифосфатетаноламін),



[[(2R,3R,5R)-5-(2,4-діоксопіримідин-1-іл)-3,4-дигідроксиоксолан-2-іл] метоксигідроксифосфорил] 2-(триметилазаніуміл)етил фосфат (уридиндифосфатхолін),



[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(аміно-2-оксопіримідин-1-іл)-3,4-дигідроксиоксолан-2-іл]метил дигідрофосфат (цитидину 5-монофосфат).