

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
20	85	15
21	100	0
35	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic citicolin và pic acid 5'-cytidylic ít nhất là 12; số đĩa lý thuyết tính theo pic citicolin không nhỏ hơn 5000.

Tính hàm lượng phần trăm của acid 5'-cytidylic trong chế phẩm dựa vào diện tích pic acid 5'-cytidylic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ acid 5'-cytidylic chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp đơn khác (nếu có) trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic citicolin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), nồng độ citicolin natri chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1); chia hệ số đáp ứng tương đối cho trong Bảng 1.

Bảng 1

Tên	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn (%)
Citicolin	1,0	-	-
Acid 5'-cytidylic	2,2	-	0,2
Ester cytidin-5'- monophosphat methyl	3,2	1,51	0,15
Tạp đơn khác	-	1,0	0,1
Tổng các tạp chất	-	-	0,7

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,10 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dùng pha động A trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 24 µg/ml chế phẩm trong nước.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 24 µg/ml citicolin natri chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký: Như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính theo pic citicolin không nhỏ hơn 5000; hệ số đối xứng của pic citicolin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của citicolin natri, $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của citicolin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử; dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$ trong citicolin natri chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Tăng chuyển hóa ở tế bào thần kinh.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CITICOLIN NATRI

Là dung dịch vô khuẩn có chứa citicolin natri trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng citicolin, $C_{14}H_{25}N_4O_{11}P_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

pH của chế phẩm phải từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,30 EU/mg citicolin natri (Phụ lục 13.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,1 M và dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (TT) 0,01 M, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm thích hợp bằng nước để thu được dung dịch chứa 2,5 mg/ml citicolin natri.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 7,5 µg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,125 mg/ml citicolin natri chuẩn và 0,125 mg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tinh C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl, riêng dung dịch đối chiếu (3) tiêm 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic citicolin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của

dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic citicolin và pic acid 5'-cytidylic không nhỏ hơn 1,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Acid 5'-cytidylic: Diện tích pic acid 5'-cytidylic không được lớn hơn diện tích pic acid 5'-cytidylic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ acid 5'-cytidylic không được lớn hơn 1,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Trộn đều dung dịch chế phẩm chứa trong 20 đơn vị đóng gói. Pha loãng chế phẩm thích hợp bằng nước để thu được dung dịch chứa 0,25 mg/ml citicolin.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,26 mg/ml citicolin natri chuẩn trong nước.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic citicolin không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng của pic citicolin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Tính hàm lượng phần trăm của citicolin, $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic citicolin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$ trong citicolin natri chuẩn. Khối lượng phân tử của citicolin và citicolin natri lần lượt là 488,33 và 510,31.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tăng chuyển hóa ở tế bào thần kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg/2 ml, 250 mg/2 ml và 500 mg/2 ml tính theo citicolin.

VIÊN NÉN CITICOLIN NATRI

Là viên nén chứa citicolin natri.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng citicolin, $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 25 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc nếu cần với môi trường hòa tan để thu được dung dịch chứa 0,11 mg/ml citicolin.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,11 mg/ml citicolin natri chuẩn trong môi trường hòa tan.

Tiến hành sắc ký lỏng như mô tả ở phần Định lượng.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng citicolin, $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 25 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,1 M và dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (TT) 0,01 M, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên trong nước để thu được dung dịch chứa 2,5 mg/ml citicolin natri và lọc, dùng dịch lọc làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 500,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 7,5 µg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,125 mg/ml citicolin natri chuẩn và 0,125 mg/ml acid 5'-cytidylic chuẩn trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl, riêng dung dịch đối chiếu (3) tiêm 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic citicolin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic citicolin và pic acid 5'-cytidylic không nhỏ hơn 1,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Acid 5'-cytidylic: Diện tích pic acid 5'-cytidylic không được lớn hơn diện tích pic acid 5'-cytidylic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp đơn khác: Diện tích của bất kỳ pic tạp chất khác không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).