МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Вальпроат натрия, ФС**

**раствор для внутривенного**

**введения Вводится впервые**

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества вальпроата натрия C8H15NaO2.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость.

**Подлинность**. *1. ГХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К объему препарата, содержащему 50 мг вальпроата натрия, прибавляют воду до получения объема раствора 10 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 5 % раствора кобальта(II) нитрата и нагревают на водяной бане; должен образоваться фиолетовый осадок.

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

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 7,1 до 7,8 (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 ГХ.

*Раствор внутреннего стандарта*. 20,0 мг октановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 20,0 мг октановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в дихлорметане и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Контрольный раствор*. Объем препарата, содержащий 0,5 г вальпроата натрия, помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл воды, встряхивают, прибавляют 2 мл 2 М раствора серной кислоты и поочередно встряхивают с тремя порциями дихлорметана по 20 мл каждая. Промывают объединенные дихлорметановые экстракты с помощью 10 мл воды, встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного и фильтруют. Фильтрат упаривают с использованием роторного испарителя при температуре не выше 30 °С досуха, сухой остаток количественно переносят с помощью дихлорметана в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. Объем препарата, содержащий 0,5 г вальпроата натрия, помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл раствора внутреннего стандарта, встряхивают, прибавляют 2 мл 2 М раствора серной кислоты и поочередно встряхивают с тремя порциями дихлорметана по 20 мл каждая. Промывают объединенные дихлорметановые экстракты с помощью 10 мл воды, встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного и фильтруют. Фильтрат упаривают с использованием роторного испарителя при температуре не выше 30 °С досуха, сухой остаток количественно переносят с помощью дихлорметана в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | стеклянная, 1,5 м × 4 мм, диатомит силанизированный для газовой хроматографии (1) (размер частиц 80–100 меш или 150–180 мкм), покрытый свободной жирно-кислотной фазой (15 % м/м) и фосфорной кислотой (1 % м/м); |
| Детектор |  | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель |  | азот ос.ч.; |
| Линейная скорость |  | 1,7 мл/мин; |
| Объем пробы |  | 1 мкл; |
| Температура |  | колонка | 170 °С; |
|  |  | инжектор | 190 °С; |
|  |  | детектор | 250 °С; |
| Время хроматографирования |  | 3-кратное от времени удерживания вальпроевой кислоты. |

Допускается корректировка условий хроматографирования при условии пригодности хроматографической системы.

Хроматографируют раствор сравнения, контрольный раствор и испытуемый раствор.

Порядок выхода пиков на хроматограмме: октановая кислота, вальпроевая кислота.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более площади пика внутреннего стандарта (не более 0,4 %).

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг вальпроата натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворы используют свежеприготовленными.*

*Подвижная фаза (ПФ)*. 0,05 М раствор калия дигидрофосфата – метанол 35:65. Доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой разведенной 10 % до значения 5,0.

*Испытуемый раствор*. Точный объем препарата, содержащий около 0,16 г вальпроата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты разведенной 10 % и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор*. Около 0,16 г (точная навеска) стандартного образца вальпроата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 15 мл ПФ, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты разведенной 10 % и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания вальпроевой кислоты. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание вальпроата натрия в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | ***–*** | площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | ***–*** | площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество вальпроата натрия в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.