МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Вальпроат натрия, ФС**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для внутривенного**

**введения Вводится впервые**

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

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

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

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

**Время растворения**. К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

Время растворения не должно превышать 60 с.

**Прозрачность раствора**. Опалесценция раствора препарата, приготовленного в испытании «Время растворения», не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН**. От 6,8 до 8,5 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», 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.

*Растворитель*. Муравьиная кислота – метилацетат 1:1.

*Испытуемый раствор.* 0,10 г препарата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б*. 2,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мкл *н*-валериановой кислоты и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | стеклянная 2 м×3 мм, упакованная силикагелем для хроматографии с размером частиц 150–180 мкм; |
| Неподвижная фаза |  | диэтиленгликолевый эфир адипиновой кислоты (5 %), фосфорная кислота (1 %); |
| Детектор |  | пламенно-ионизационный; |
| Газ носитель |  | гелий; |
| Линейная скорость |  | около 5 мл/мин (время удерживания пика вальпроевой кислоты должно быть около 7 мин); |
| Объем пробы |  | 2 мкл; |
| Температура |  | Колонка 150 °C;  Инжектор 200 °C;  Детектор 250 °C; |
| Время хроматографирования |  | 2-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют растворы сравнения А и Б, испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора сравнения Б порядок выхода пиков:  
*н*-валериановая кислота, вальпроевая кислота.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора сравнения Б) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение* (*R*) между пиками *н*-валериановой кислоты и вальпроевой кислоты должно быть не менее 5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать 0,2 площади пика вальпроевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– сумма площадей пиков примесей не должна превышать площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика вальпроевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ГХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*. Содержимое одного флакона или ампулы количественно переносят в соответствующую мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. При необходимости полученный раствор разводят до концентрации вальпроата натрия около 10 мг/мл.

Содержание вальпроата натрия C8H15NaO2 в одном флаконе или одной ампуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика вальпроата натрия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика вальпроата натрия на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество вальпроата натрия в одном флаконе или одной ампуле, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор разведения испытуемого раствора. |

**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 ГХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата, содержащую 0,10 г вальпроата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца вальпроата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

Содержание вальпроата натрия C8H15NaO2 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; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одного флакона или ампулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество вальпроата натрия в одном флаконе или ампуле, мг. |

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