МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вальпроат натрия** |  | **ФС.2.1.0074** |
| **Вальпроевая кислота** |  |  |
| **Natrii valproas** |  | **Взамен ФС.2.1.0074.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C8H15NaO2 | М.м. 166,19 |
| [1069-66-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Пропилпентаноат натрия.

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % вальпроата натрия C8H15NaO2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1*.*ИК-спектрометрия*(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца вальпроата натрия.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 0,25 г субстанции в 5 мл воды, прибавляют 1 мл кобальта(II) нитрата раствора 5 % и нагревают на водяной бане; должен образоваться фиолетовый осадок.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора***.* Опалесценция раствора 4 г субстанции в 20 мл воды не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

**Кислотность или щёлочность**.Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл воды, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,25 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида или 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 10 мл воды. Прибавляют 5 мл серной кислоты разведённой 9,8 % и перемешивают, затем прибавляют 20 мл гептана и встряхивают в течение 2 мин, отделяют верхний слой. Водный слой дважды экстрагируют порциями по 20 мл гептана, отделяя верхний слой. К объединённым гептановым извлечениям прибавляют сульфат натрия безводный, предварительно высушенный при температуре 160 °С в течение 4 ч, затем встряхивают в течение 10 мин и фильтруют через беззольный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора гептаном до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора гептаном до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца вальпроевой кислоты для проверки пригодности системы (содержит примесь К: (2*RS*)-2-метил-2-этилпентановая кислота [5343-52-2]) растворяют в 1,0 мл гептана.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем макрогола 20 000 2-нитротерефталата*,* 0,5 мкм; | | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | | |
| Деление потока | 1:20; | | |
| Скорость потока | 8 мл/мин; | | |
| Объём пробы | 1 мкл; | | |
| Температура | Колонка | Время, мин | Температура ºС |
|  |  | 0–5  5–15  15–28,3  28,3–30 | 80 °C;  80 °С  150 °С;  150 °С 190 °С;  190 °С; |
|  | Инжектор |  | 220 °С; |
|  | Детектор |  | 220 °С. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений****.*** Вальпроевой кислоты – 1 (около 17 мин); примесь К – около 0,97.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси K и вальпроевой кислоты должно быть не менее 2,0;

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси К не должна превышать 0,15 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме растворасравнения (не более 0,05 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,03 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

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

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,25 г субстанции в 24 мл воды, прибавляют 1 мл азотной кислоты, перемешивают и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2, или методом 6.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 25 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,62 мг С8Н15NaO2.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.