

VALPROAT NATRI

Dung môi khai triển: Isopropanol - amoniac (7 : 3).

Dung dịch amoniac loãng: Pha loãng 16 ml amoniac (TT) với nước vừa đủ 100 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 6 ml dung dịch amoniac loãng, thêm nước vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch tyrosin chuẩn nồng độ 0,05 mg/ml trong nước. Cân một lượng tyrosin chuẩn và chuyển vào bình định mức phù hợp, hòa tan bằng 1 ml dung dịch amoniac loãng, thêm nước và chuyển vào bình định mức phù hợp, thêm nước đến định mức, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan hoàn toàn 10 mg tyrosin chuẩn và 10 mg phenylalanin chuẩn trong 1 ml dung dịch amoniac loãng, thêm nước vừa đủ 25 ml.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên, triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C đến 105 °C để amoniac bay hơi hoàn toàn. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT). Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %), tổng độ lớn (độ đậm) của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 2,0 %. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

Clorid

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.5)

0,125 g chế phẩm hòa tan trong 1,5 ml dung dịch acid nitric 2M (TT) và pha loãng thành 15 ml với nước (có thể đun nóng để trợ tan) rồi tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.14)

Hòa tan bằng cách đun nóng nhẹ 0,375 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 15 ml bằng nước rồi tiến hành thử.

Sắt

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.13)

Hòa tan 0,333 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Chiết 3 lần bằng cách mỗi lần lắc với 10 ml 4-methylpentan-2-on (TT₁) trong 3 min. Gộp lớp dung môi hữu cơ và thêm 10 ml nước và lắc trong 3 min. Sử dụng lớp nước để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C, 3h).

Tro sulfat

Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 180 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 6 ml acid formic khan (TT) và 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 18,12 mg C₉H₁₁NO₃.

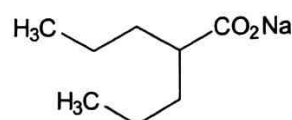
Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Acid amin.

VALPROAT NATRI



C₈H₁₅NaO₂

P.t.l: 166,2

Valproat natri là 2-propylpentanoat natri, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₈H₁₅NaO₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của valproat natri chuẩn.

Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của valproat natri chuẩn thì ghi phổ mới bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm 10 % trong methanol (TT) lên đĩa kali bromid (TT), bốc hơi dung môi trong chân không. Tiến hành đo ngay.

B. Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 20 ml nước cất trong một bình cạn, thêm 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), lắc. Để yên hỗn hợp trong 12 h. Sử dụng lớp nước ở dưới.

2 ml dung dịch S phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không đậm màu hơn dung dịch màu đối chiếu V₆ (Phụ lục 9.3).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml nước. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị. Màu của chỉ thị phải thay đổi khi thêm không quá 0,75 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) hay dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 10 ml nước. Thêm 5 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và lắc 3 lần mỗi lần với 20 ml heptan (TT). Tập hợp lấy lớp trên và pha loãng thành 100,0 ml bằng heptan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg acid valproic chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất K) trong 1,0 ml heptan (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với heptan (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản kích thước (30 m × 0,53 mm) làm bằng silica nung chảy được phủ pha tĩnh macrogol 20.000 2-nitroterephthalat (phim dày 0,5 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 8 ml/min.

Chương trình nhiệt độ như sau:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 5	80
	5 - 15	80 → 150
	15 - 28,3	150 → 190
	28,3 - 30	190
Buồng tiêm		220
Detector		220

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Thời gian lưu tương đối so với acid valproic (thời gian lưu khoảng 17 min) của tạp chất K khoảng 0,97.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất K với pic của acid valproic ít nhất là 2,0.

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

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn 0,15 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,03 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid pentanoic (acid valeric).

Tạp chất B: Acid (2RS)-2-ethylpentanoic.

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-(1-methylethyl)pentanoic.

Tạp chất D: Acid 2,2-dipropylpentanoic.

Tạp chất F: 2-propylpentanamid.

Tạp chất G: 2,2-dipropylpentanamid.

Tạp chất I: 2-propylpentannitril.

Tạp chất J: 2,2-dipropylpentannitril.

Tạp chất K: Acid (2RS)-2-ethyl-2-methylpentanoic.

Tạp chất L: Acid (2RS)-2-methylpentanoic.

Clorid

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Thêm 10 ml nước vào 5 ml dung dịch S và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Dùng dung dịch S để thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 25 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 16,62 mg C₈H₁₅NaO₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng

Loại thuốc

Chống động kinh.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN VALPROAT NATRI

Là viên nén có chứa valproat 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 valproat natri, C₈H₁₅NaO₂, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có một pic chính tương ứng với pic của valproat natri trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột viên đã nghiền nhỏ có chứa khoảng