**Метронидазол, ФС**

**раствор для инфузий**

**Метронидазол,**

**раствор для инфузий**

**Metronidazolum,**

**solutio pro infusionibus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метронидазол, раствор для инфузий. 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 метронидазола C6H9N3O3.

**Описание**. Прозрачная, бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца метронидазола (раздел «Количественное определение»).

2. Спектрофотометрия.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, содержащий около 5 мг метронидазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 277 нм.

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

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 4,5 до 7,0 (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 ВЭЖХ.

*Раствор калия дигидрофосфата.* 1,36 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол – раствор калия дигидрофосфата 3:7.

*Испытуемый раствор*. Объем препарата, содержащий около 50 мг метронидазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца метронидазола примеси А*. Около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца метронидазола примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца метронидазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, прибавляют 1 мл раствора стандартного образца метронидазола примеси А и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 315 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют ПФ, испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками метронидазола и примеси А должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

**–** площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

**–** суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более четырехкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Пики, соответствующие растворителям и пики с площадью менее 0,04 от площади пика примеси А на хроматограмме раствора дляпроверки разделительной способности хроматографической системы (менее 0,02 %), не учитывают.

**Нитриты.** Не более 0,8 %. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Раствор сульфаниловой кислоты.* К 0,5 г сульфаниловой кислоты прибавляют 30 мл уксусной кислоты ледяной и 120 мл воды, растворяют при нагревании с помощью магнитной мешалки, охлаждают и фильтруют. Раствор защищают от света.

*Раствор 1-нафтиламин-7-сульфоновой кислоты.* К 0,5 г 1-нафтиламин-7-сульфоновой кислоты прибавляют 30 мл уксусной кислоты ледяной и 120 мл воды, растворяют при нагревании с помощью магнитной мешалки, охлаждают и фильтруют. Раствор защищают от света.

*Раствор нитрита натрия.* Около 60 мг нитрита натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, содержащий 5 мг, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл воды, 2 мл раствора сульфаниловой кислоты, 2 мл раствора 1-нафтиламин-7-сульфоновой кислоты, доводят объем раствора водой до метки и выдерживают в течение 1 ч.

*Эталонный раствор.* 2,0 мл раствора нитрита натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл воды, 2 мл раствора сульфаниловой кислоты, 2 мл раствора 1-нафтиламин-7-сульфоновой кислоты, доводят объем раствора водой до метки и выдерживают в течение 1 ч.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл прибавляют 40 мл воды, 2 мл раствора сульфаниловой кислоты, 2 мл раствора 1-нафтиламин-7-сульфоновой кислоты, доводят объем раствора водой до метки и выдерживают в течение 1 ч.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и эталонного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 524 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Оптическая плотность испытуемого раствора не превышает оптическую плотность эталонного раствора.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг метронидазола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор*. 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») помещают в колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца метронидазола*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца метронидазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца метронидазола.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца метронидазола:

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика метронидазола должно быть не более 2,0 % (6 определений);

‒ *фактор асимметрии* пика (*AS*) метронидазола должен быть не более 2,0;

‒ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику метронидазола, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание метронидазола C6H9N3O3 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

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