**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метронидазол, крем** **для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Метронидазол, крем** **для наружного применения** |  |  |
| **Metronidazolum, cremor** **ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метронидазол, крем для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метронидазола C6H9N3O3.

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

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

**pH**. От 4,0 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Нитриты.** Не более 0,005 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*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.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 15,0 мг нитрита натрия, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, содержащую около 0,25 г метронидазола, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл воды, перешивают до растворения и доводят объем раствора водой до метки. К полученному раствору прибавляют 10,0 мл хлороформа и центрифугируют при 3500 об/мин в течение 30 мин. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора сульфаниловой кислоты, 1,0 мл раствора 1-нафтиламин-7-сульфоновой кислоты, доводят объем раствора водой до метки и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч.

*Эталонный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20,0 мл раствора нитрита натрия, 1,0 мл раствора 1-нафтиламин-7-сульфоновой кислоты, доводят объем раствора водой до метки и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора сульфаниловой кислоты, 1,0 мл раствора 1-нафтиламин-7-сульфоновой кислоты, доводят объем раствора водой до метки и выдерживают при комнатной температуре 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 должна превышать оптическую плотность эталонного раствора.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—вода 1:250:750.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 250:750.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 7,5 мг метронидазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5,0 мл тетрагидрофурана, перемешивают на магнитной мешалке, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор* *стандартного образца метронидазола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца метронидазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5,0 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 7,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Предколонка | 4 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 257 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца метронидазола и испытуемый раствор.

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

– *фактор асимметрии* пика (*As*) метронидазола должен быть от 0,8 до 2,0;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику метронидазола, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание метронидазола C6H9N3O3в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙7,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,75}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика метронидазола на хроматограмме испытуемого раствора;; |
|  | *S0* | – | площадь пика метронидазола на хроматограмме раствора стандартного образца метронидазола; |
|  | *а1* | – | навеска препарата, г; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца метронидазола, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество метронидазола в препарате, мг/г; |
|  | *P* | – | содержание метронидазола в стандартном образце метронидазола, %. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.