**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метронидазола бензоат** |  | **ФС** |
| **Метронидазол** |  |  |
| **Metronidazoli benzoas** |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |
| [2-(2-Метил-5-нитро-1*Н*-имидазол-1-ил)этил]бензоат |
|  |
| C13H13N3O4 | М.м. 275,26 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % метронидазола бензоата C13H13N3O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый слегка желтоватый кристаллический порошок или пластинки.

**Растворимость.** Легко растворим в метиленхлориде, растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метронидазола бензоата.

*2.* *Качественная реакция.* К 10 мг субстанции прибавляют 10 мг цинка порошка, 1 мл воды и 0,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, нагревают на водяной бане в течение 5 мин и охлаждают до комнатной температуры; раствор должен давать характерную реакцию на амины ароматические первичные («Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.**От 99 до 102 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора субстанции в диметилформамиде 10 % не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность.** Растворяют 2 г субстанции в 40 мл смеси диметилформамид—вода, предварительно нейтрализованной по 0,2 мл метилового красного натрия гидроксида раствором 0,02 М или хлористоводородной кислоты раствором 0,2 М**;** для изменения окраски раствора должно потребоваться не более 0,25 мл натрия гидроксида раствора 0,02 М.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,5 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 3,2±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 45:55.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 5 мг стандартного образца примеси А, B и C, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A (метронидазол): 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол, CAS 443-48-1.

Примесь B: 2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол, CAS 696-23-1.

Примесь C: бензойная кислота, CAS 65-85-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель диизобутилоктадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм, с эффективной поверхностью 180 м2/г, содержание углерода 10 %, 80 Å; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 80 | 20 |
| 5 – 15 | 80 → 55 | 20 → 45 |
| 15 – 40 | 55 | 45 |

Хроматографируют раствордля проверки чувствительностихроматографической системы, стандартный раствор, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Метронидазола бензоат – 1 (около 20 мин); примесь B – около 0,17; примесь A – около 0,20; примесь C – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика метронидазола бензоата должно быть не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение* *(RS)* между пиками примеси В и примеси А должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси А, В и С должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А, В и С должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А, В и С не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика метронидазола бензоата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика метронидазола бензоата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,01 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в сушильном шкафу при температуре 80 °С в течение 3 ч.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 1,0 г субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоте разведённой 9,8 %, перемешивают тонкой стеклянной палочкой, осторожно выпаривают до сухого остатка и сжигают. Переносят тигель в муфельную печь, нагревают до температуры 800 °C и выдерживают при этой температуре до получения остатка почти белого или белого с сероватым оттенком цвета. Полученный остаток охлаждают до комнатной температуры, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают до сухого остатка, повторно прокаливают и охлаждают до комнатной температуры. Общее время прокаливания не должно превышать 2 ч. Полученный остаток количественно переносят двумя порциями по 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую. К полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и дополнительно 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. Доводят объём раствора водой до метки. При необходимости фильтруют.

*Эталонный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор для проверки пригодности системы*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, предварительно прибавляя к испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10,0 мл воды прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы:*

- эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет;

- окраска раствора для проверки пригодности системы должна быть не менее интенсивна, чем окраска эталонного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 27,53 мг метронидазола бензоата C13H13N3O4.

**Хранение.** В защищённом от света месте.