**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метронидазол, гель для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Метронидазол, гель для наружного применения** |  |  |
| **Metronidazoli gelum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метронидазол, гель для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым 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 основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика метронидазола на хроматограмме раствора стандартного образца метронидазола (раздел «Количественное определение»).

**pH.** От 4,0 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,5 г калия дигидрофосфата и 1,3 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 200:800.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 15 мг метронидазола, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 7,5 мг (точная навеска) стандартного образца метронидазола и около 7,5 мг (точная навеска) стандартного образа примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 315 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Метронидазол – 1 (около 9 мин); примесь А – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика метронидазола должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* примеси А должен быть не более 2,0.

Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество метронидазола в препарате, мг/г. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика примеси А на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

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

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,5 г калия дигидрофосфата и 1,3 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в 350 мл воды и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 15 мг метронидазола, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают, центрифугируют при 2000 об/мин в течение 10 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца метронидазола.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца метронидазола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика метронидазола. |

Хроматографируют раствор стандартного образца метронидазола и испытуемый раствор.

*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.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика метронидазолана хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика метронидазола на хроматограмме раствора стандартного образца метронидазола; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца метронидазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание метронидазола в стандартном образце метронидазола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество метронидазолав препарате, мг/г. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».