**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метронидазол** |  | **ФС.2.1.0136** |
| **Метронидазол** |  |  |
| **Metronidazolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0136.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C6H9N3O3 | М.м. 171,15 |
| [443-48-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метронидазола C6H9N3O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От белого до светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Мало растворим в воде, ацетоне, спирте 96 % и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия.* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца метронидазола.

*2. Спектрофотометрия.* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в растворе кислоты хлористоводородной 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором кислоты хлористоводородной 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 277 нм и минимум поглощения при длине волны 240 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 365 до 395.

В качестве раствора сравнения используют раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М.

*3. Качественная реакция.*

К 10 мг субстанции прибавляют 10 мг цинковой пыли, 1 мл воды и 0,25 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, после чего нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Далее поступают в соответствии с ОФС «Общие реакции на подлинность» (реакция на амины ароматические первичные).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 159 до 163 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Растворяют 1,0 г субстанции в 20 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Опалесценция полученного раствора не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы готовят в защищённом от света месте.

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,36 г калия дигидрофосфата, растворяют в 800 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—раствор калия дигидрофосфата 300:700.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в 10 мл испытуемого раствора 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.

Примечание.

Примесь А: 2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол [696-23-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 315 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика метранидазола. |

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- разрешение между пиками примеси А и метронидазола должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать более чем в 2 раза площадь пика метранидазола на хроматограмме растворасравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика метронидазола на хроматограмме раствора сравнения (0,01 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители»

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг метронидазола и не более 0,035 ЕЭ на 1 мг метронидазола, используемого в приготовлении радиосенсибилизирующей субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией метронидазола 5 мг/мл при нагревании до полного растворения.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 17,12 мг метронидазола C6H9N3O3.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.