

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему «Кількісне визначення діючої речовини метронідазол у таблетках».

Виконала: здобувачка вищої освіти 6-го курсу, групи 108 2А
напряму підготовки 226 Фармація, промислова фармація

Довгань Олександра Владиславівна

Керівник: Професорка кафедри аналітичної, фізичної та
колоїдної хімії, кандидат хімічних наук, доктор педагогічних
наук

Рева Тетяна Дмитрівна

Рецензент: Доцентка кафедри хімії ліків та лікарської
токсикології, к.фарм.н., Нароха Віолета Петрівна

Київ – 2026

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Метронідазол. Синтез, фізико-хімічні властивості, методи ідентифікації та кількісного визначення.	8
1.1. Синтез.	8
1.2. Фізико-хімічні властивості метронідазолу, ідентифікація та кількісне визначення.	8
1.3. Механізм дії та метаболізм метронідазолу.	9
Розділ 2. Експериментальна частина.	12
2.1. Матеріали та методи.	12
2.1.1. Мета дослідження.	12
2.1.2. Об'єкти дослідження.	12
2.1.3. Посуд, прилади та реактиви.	13
2.1.4. Приготування розчинів.	14
2.1.5. Методики, які використовували у роботі для кількісного визначення метронідазолу у Об'єктах дослідження.	15
2.1.5.1 УФ - спектрофотометричне визначення.	15
2.1.5.2. Ацидиметричне потенціометричне визначення метронідазолу.	16
Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.	18

3.1. Спектр поглинання метронідазолу.	18
3.2. Градууювальний графік.	19
3.3. Результати кількісного УФ – спектрофотометричного визначення метронідазолу у Зразках.	21
3.4. Кількісне визначення метронідазолу у Об'єктах дослідження згідно ДФУ.	26
Висновки.	28
Список використаних джерел.	29
Додатки.	32
Анотація (Summary).	37

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АП – антимікробні препарати

УФ – спектрофотометрія – ультрафіолетова спектрофотометрія

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ГГ – градуювальний графік

ВКР – випускна кваліфікаційна робота

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ЛЗ – лікарські засоби

ДФУ – державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

Е – електродний потенціал системи

г – грам

мл – мілілітр

мг- міліграм

нм – нанометр

ВСТУП

Антимікробними препаратами (АП) називають засоби, які можуть чинити пригнічувану дію на різноманітні бактерії[1].

Класифікують АП на дві групи, до першої групи відносять препарати, які проявляють невибірково дію на гальмування життєдіяльності мікроорганізмів (антисептичні та дезінфікуючі препарати). До другої – препарати, які проявляють вибірковість у дії, і, відповідно, можуть проявляти терапевтичний ефект (антибіотики, антибактеріальні лікарські засоби природного та синтетичного походження) [1].

Похідні імідазолу [2] відносяться до синтетичних антимікробних препаратів, які проявляють яскраво виражену антибактеріальну, протипротозойну та протигрибкову функції, основним представником цієї групи похідних імідазолу є метронідазол [3], Рисунок 1:

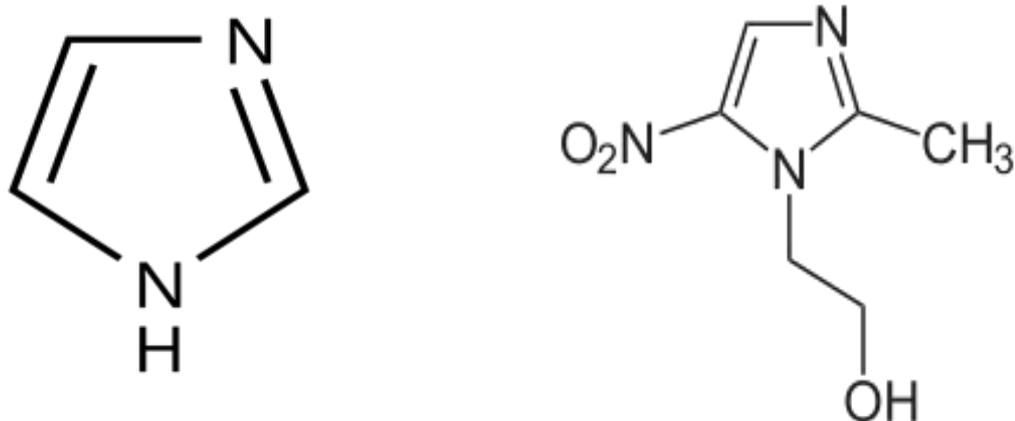


Рисунок 1. Імідазол та метронідазол.

Лікарські засоби з метронідазолом використовують при терапії трихомоніазу, амебіазу та інших протозойних хвороб з 1961 року. Клінічними дослідженнями з'ясовано, що метронідазол гальмує дію бактерії *Helicobacter pylori*, тому, препарати з цією діючою речовиною

застосовують при лікуванні виразки шлунку та дванадцятипалої кішки. Метронідазол є бактерицидним антибіотиком.

Актуальність теми: Враховуючи вище наведені дані з відкритих літературних джерел можна зробити наголос на актуальності дослідження, тобто розробка та апробація методик кількісного спектрофотометричного визначення в УФ – області діючої речовини метронідазол, яка входить до складу твердих лікарських форм є на часі.

Мета: Розробити, апробувати та виконати часткову валідацію методики кількісного визначення метронідазолу, який входить до складу твердих лікарських форм методом УФ - спектрофотометрії.

Завдання дослідження:

1. З відкритих літературних джерел проаналізувати фізико-хімічні, фармакологічні властивості метронідазолу у таблетованих лікарських формах, механізм дії метронідазолу, метаболізм та вплив на організм людини;
2. Проаналізувати методики ідентифікації та кількісного визначення метронідазолу у субстанції та таблетках;
3. Розробити методику кількісного УФ - спектрофотометричного визначення метронідазолу у таблетках, виконати її апробацію та часткову валідацію;
4. Спираючись на статті ДФУ та Європейської фармакопеї виконати кількісне визначення метронідазолу у таблетках ацидиметричним потенціометричним титруванням, порівняти методики та статистично оцінити результати дослідження.

Методи дослідження: УФ – спектрофотометрія, ацидиметричне об’ємне титрування, потенціометрія, бібліосемантичний метод.

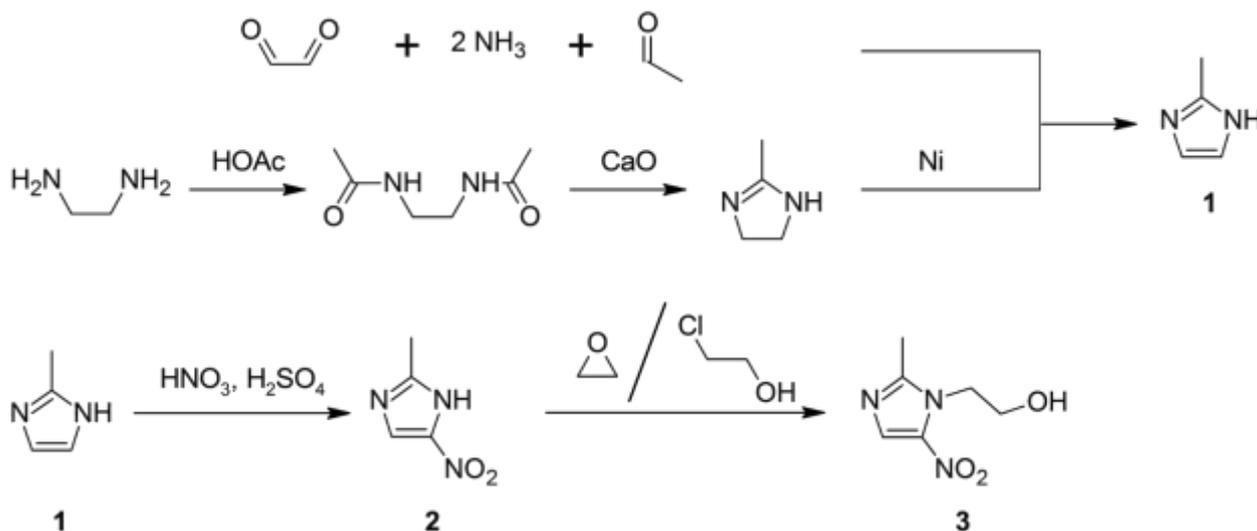
Апробація результатів дослідження. Результати роботи були представлені на VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Planta+. Наука, практика та освіта». Київ, Україна, 23 січня 2026 р.

Структура роботи. Робота представлена на 40 сторінках, додатків -3, рисунків- 6, таблиць- 5.

ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Метронідазол. Синтез, фізико-хімічні властивості, методи ідентифікації та кількісного визначення.

1.1. Синтез.

Нижченаведена схема є найбільш відомою при синтезі метронідазолу:



Інші синтези можуть бути представлений через стадію алкілування 2-метил-4(5)-нітроамідазолу етиленхлоргідрином при нагріванні у присутності хлоридної кислоти [2].

1.2. Фізико-хімічні властивості метронідазолу, ідентифікація та кількісне визначення.

Метронідазол є білою або блідо-жовтою кристалічною сполукою з низькою розчинністю у воді та органічних розчинниках (ацетоні, етанолі, метиленхлориді) з температурою плавлення від 159°C до 163°C (це лежить в основі його ідентифікації), молярна маса $171,2$ г/моль [2, Додаток 1,2]. Зберігають сполуку у щільно закритому контейнері з темного скла без доступу повітря. Крім фізико-хімічних методів ідентифікації використовують хімічні реакції з:

- β – нафтолом. У кислому середовищі утворюється рожеве забарвлення;

- метронідазол дає якісний аналітичний сигнал на первинні аміни.

Ідентифікацію субстанції згідно ДФУ та Європейської фармакопеї (Додаток 1) проводять УФ -спектрофотометрією (максимум поглинання спостерігається при 277 нм, мінімум – при 240 нм).

Кількісно сполуку (Згідно ДФУ та Європейської фармакопеї, Додаток 1,2) визначають неводним ацидиметричним потенціометричним титруванням за нижченаведеною методикою:

0,150 г кристалічної субстанції розчиняють у 50 мл неводної етанатної кислоти і титрують 0,1М розчином хлорної кислоти, 1 мл титранту відповідає 17,12 мг метронідозолу.

У наукових фахових журналах можна знайти і інші методики кількісного визначення метронідазолу [4-8], інструментальні методи (ВЕРХ, ТШК, спектрофотометрія в УФ – області) знаходяться у царині визначення, автори [4-7] наводять методики знаходження концентрації цієї діючої речовини у субстанції, розчинах для ін'єкцій, песаріях та таблетованих формах.

1.3. Механізм дії та метаболізм метронідазолу.

Сполука метронідазол є антибіотиком, його використання пов'язано з протипротозойною дією оскільки він гальмує дію бактерій та деяких паразитів [8-15]. Метронідазол ефективний проти дії анаеробних бактерій, які мають можливість розмножуватися у середовищі з низькою концентрацією кисню, тому метронідазол використовують при терапії бактеріального вагінозу, захворюваннях органів малого тазу та при шлунково-кишкових інфекціях, Рисунок 2:



Рисунок 2. Механізм дії антибіотиків. Фото з сайту <https://www.facebook.com/photo.php?fbid=1157441727747220&id=929316210559774&set=a.954695881355140>.

Метронідазол є проліком (препарат, який проявляє фармакологічну активність тільки після стадії метаболізації в організмі). Механізм дії сполуки можна описати так: після проникнення до бактеріальної клітини метронідазол порушує синтез ДНК клітини, що приводить до її загибелі. Застосовують метронідазол при лікуванні:

- Бактеріальних інфекцій у репродуктивній системі та органах малого тазу;
- Протозойних інфекцій, наприклад при лямбліозі;
- Захворювань шкіри (розацеа);
- Стоматологічних інфекцій;
- Інфекцій, які можуть виникати при хірургічному втручанні.

Небажані побічні реакції проявляються нудотою, діареєю, головним болем, металевим присмаком, різноманітними алергіями, невротією тощо.

Метронідазол може взаємодіяти з:

- Алкоголем, виникає дисульфірамоподібна реакція;

- Варфарином, збільшується ризик виникнення кровотечі;
- Препаратами літію, збільшується токсичність препаратів;
- Препаратами, до складу яких входить Сульфур. Виникає ризик гострих психотичних епізодів;
- Векуронієм. Метронідазол посилює ефект;
- Фторурацилом, метронідазол знижує кліренс фторурацилу та підвищує його токсичність;
- Холестироміном. Абсорбція метронідазолу зменшується при одночасному прийомі;
- Барбітуратами. Знижується ефективність метронідазолу оскільки скорочується його період напіввиведення;
- Циметидином. Збільшується токсичність метронідазолу;
- Таклолімусом, карбамазепіном та циклоспорином. Концентрація останніх у крові зростає.

Небажано приймати препарати з метронідазолом вагітним жінкам, алергікам, хворим з патологіями ЦНС та крові, печінки та нирок.

Абсорбція препарату є кількісною (біодоступність 100%) і максимальна концентрація досягається майже повністю через годину. Період напіввиведення спостерігається через 8-10 годин, препарат може проходити через плацентарний бар'єр. Метаболізм відбувається у печінці з утворенням двох метаболітів – спиртового та кислотного, виводиться з організму нирками (до 60%) [8-15].

Розділ 2. Експериментальна частина.

Експериментальна частина випускної кваліфікаційної роботи була виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця.

2.1. Матеріали та методи.

2.1.1. Мета дослідження.

Метою роботи була розробка, апробація та часткова валідація методики кількісного визначення метронідазолу у таблетках вітчизняного виробника УФ -спектрофотометрією.

2.1.2. Об'єкти дослідження.

Для розробки методики ми обрали таблетки фармацевтичних виробників України, до складу яких входить метронідазол (Об'єкти дослідження, Зразок 1 та Зразок 2 у подальшому):

Зразок 1.

До складу однієї таблетки входить метронідазол у кількості 250 мг.

Допоміжними речовинами є крохмаль картопляний, кальцію стеарат, кремнію діоксид, гідроксипропілметилцелюлоза та повідон, Рисунок 3.

Зразок 2.

До складу однієї таблетки входить метронідазол у кількості 250 мг.

Допоміжними речовинами є крохмаль прежелатинізований, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, кислота стеаринова, Рисунок 3:

Зразок 1



Зразок 2

Рисунок 3. Об'єкти дослідження, фото з сайту <https://tabletki.ua>.

2.1.3. Посуд, прилади та реактиви.

1. Хімічний лабораторний посуд класу А (Додаток 3).
2. Терези лабораторні ГВЕ-0,21-0,001-а-2.
3. Порцелянова ступка з товчачиком.
4. Для УФ -спектрофотометричного визначення спектрофотометр SPECORD 200-222 U 214 (Додаток 3).
5. Для потенціометричного титрування іоніметр лабораторний «И-130», електроди хлоридосрібний (електрод порівняння) та платиновий (електрод визначення).
6. Магнітний змішувач.
7. Фармакопейний стандартний зразок **Metronidazole**, реєстраційний номер **443-48-1**, каталожний номер **M0276**.
8. Кислота HCl, концентрації 0,1М.
9. Кислота HClO₄, концентрації 0,1М.

2.1.4. Приготування розчинів.

Приготування розчинів кислот [16-17].

Хлоридну кислоту концентрації 0,1 М готували зі стандарт-титру ТОВ «Хімлаборреактив».

Хлорну кислоту концентрації 0,1 М готували змішуванням концентрованих кислот (етанатної та хлорної) у співвідношенні 900 мл: 8,5 мл. До одержаного розчину додавали 30 мл етанатного ангідриду. Перемішували та відстоювали добу. Стандартизацію хлорної кислоти проводили за калій гідрофталатом.

Приготування розчину ФСЗ метронідазолу концентрації 250 мг/100 мл.

На лабораторних терезах зважували 250 мг фармакопейного стандартного зразка метронідазол та переносили у мірну колбу на 100 мл, розчиняли у розчині HCl концентрації 0,1 М.

Приготування Зразків:

- *для потенціометричного визначення.* 1 таблетку (кожного Зразка окремо) розтирали у порцеляновій ступці. Порошок вміщували у мірну колбу на 100 мл, розчиняли у 100 мл приготованої раніше хлоридній кислоті (концентрація метронідазолу у розчинах становила 250 мг/100 мл). Фільтрували.
- *для УФ – спектрофотометричного визначення.*

Готували розчин так, як написано вище («для потенціометричного визначення»). Приготований розчин розводили у 12,5 разів. Для цього відбирали 8 мл приготованого розчину з концентрацією 250 мг/100 мл, вміщували у мірну колбу на 100 мл і доводили до позначки розчином HCl з концентрацією 0,1 М. Концентрація розчинів зразків становила 20 мг/100 мл.

Приготування розведених стандартних розчинів метронідазолу концентрації 10,0-25,0 мг/100 мл.

Для побудови ГГ [16-17] готували розведені розчини метронідазолу стандартними методиками розведення. Для цього відбирали певні аліквоти (Таблиця 1) розчину ФСЗ метронідазолу концентрації 250 мг/100 мл, вміщували у мірну колбу на 100 мл, доводили до позначки хлоридною кислотою концентрації 0,1 М, перемішували:

Таблиця 1. Приготування стандартних розведених розчинів метронідазолу.

№	Об'єм розчину метронідазолу концентрації 250 мг/100 мл, мл	Концентрація розведених стандартних розчинів, мг/100 мл
1	4,0	10,00
2	5,2	13,00
3	6,0	15,00
4	7,2	18,00
5	8,0	20,00
6	10,0	25,00

2.1.5. Методики, які використовували у роботі для кількісного визначення метронідазолу у Об'єктах дослідження.

2.1.5.1 УФ - спектрофотометричне визначення.

Використовували стандартні кварцові кювети товщиною 10 мм. Визначення оптичної густини А (величину абсорбції) проводили при 276 нм. Концентрацію діючої речовини у Зразках визначали за допомогою ГГ стандартними методиками.

2.1.5.2. Ацидиметричне потенціометричне визначення метронідазолу.

Згідно ДФУ та Європейської фармакопеї (Додаток 1) 1 мл розчину титранту 0,1 М хлорної кислоти відповідає 17,12 мг метронідазолу.

Для проведення потенціометричного титрування склали гальванічну пару з електроду визначення та електроду порівняння:



Електроди, які були використані у дослідженні (платиновий та хлоридосрібний, фото з сайту <https://kvo-lab.prom.ua/ua/p2176290132-elektrod-platinovyj-vysokotemperaturnyj.html>).

Систему приєднували до іоніміру лабораторного. На аналіз відбирали 10 мл розчину, який готували для ацидиметричного потенціометричного титрування. При постійному переміщуванні проводили титрування аналізованого розчину та аналізували залежність $E = f(V \text{ титранту})$, точку еквівалентності встановлювали по різкій зміні E системи, концентрацію аналізованої речовини встановлювали за стандартними співвідношеннями титриметричного аналізу. Принципова схема проведення ацидиметричного потенціометричного титрування наведена на Рисунку 4:

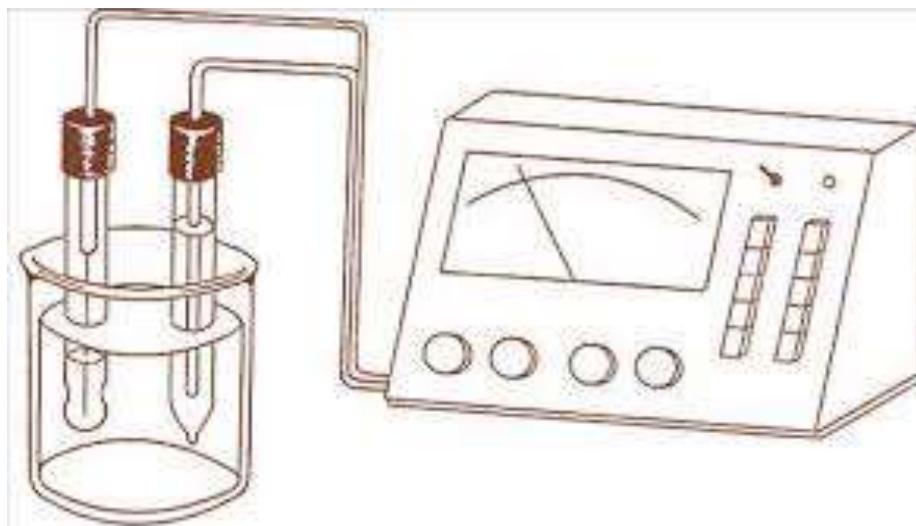


Рисунок 4. Принципова схема проведення ацидометричного потенціометричного титрування.

Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.

Попередніми науковими здобутками у роботах [4-7] відмічається, що УФ – спектр метронідазолу у коротко-хвильовій частині зумовлене переносом і збудженням електронів у імідазольному кільці, а у довгохвильовій – процесом спряження хромофорних груп імідазольного кільця та нітрогрупи.

Науковцями встановлено, що максимум поглинання в УФ – спектрі спостерігається при довжині хвилі 276 нм, мінімум- при 240 нм (у хлоридноокислому середовищі). Спираючись на умовиводи вчених та обираючи найбільш оптимальну довжину дослідження, ми досліджували спектр поглинання метронідазолу саме у цьому діапазоні.

3.1. Спектр поглинання метронідазолу.

Спектром поглинання речовини називають залежність оптичної густини розчину A від зміни довжини хвилі λ . Спектр поглинання ми вивчали для стандартного розведеного розчину концентрації 20 мг/100 мл, діапазон вимірювання - від 230 нм до 285 нм. Аналізуючи експериментальні дані, можна зробити висновок, що найоптимальнішою довжиною хвилі, при якій аналітичний сигнал методики найкращій є 276 нм, тому, усі подальші дослідження ми проводили саме при цієї довжині.

Нижче наведено значення зміни величини оптичної густини A в залежності від λ та спектр поглинання, Рисунок 5:

λ	230	240	250	270	276	280	285
A	0,012	0,015	0,114	0,481	0,770	0,313	0,154

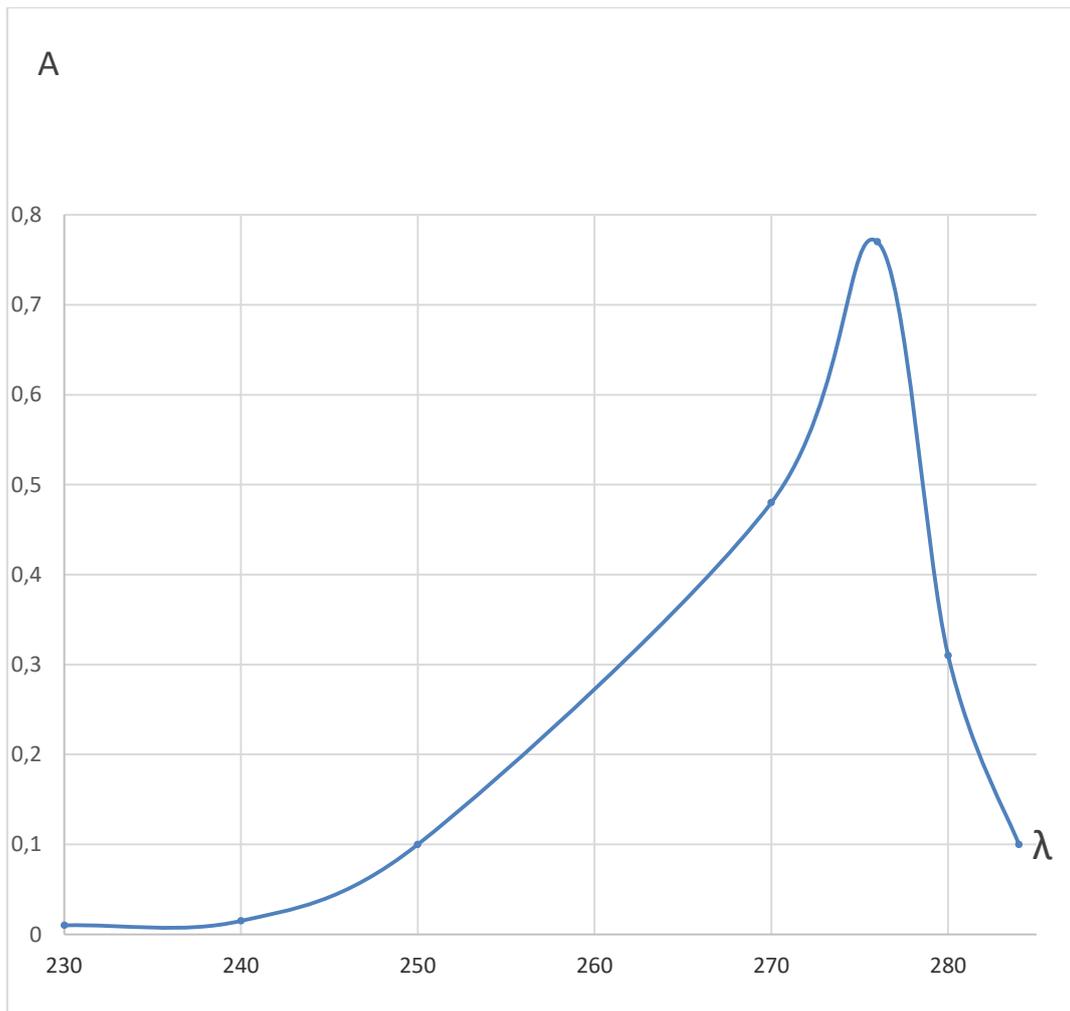


Рисунок 5. Спектр поглинання метронідазолу, концентрація розчину 20 мг/100 мл.

3.2. Градувальний графік.

Концентрацію аналізованих речовин в УФ – спектрофотометрії можна визначати декількома методами, а саме: за методом стандарту, за молярним та питомим показником світлопоглинання та за методом градувального графіка. Наш вибір пав на останній спосіб, тому ми приготували стандартні розведені розчини метронідазолу (Таблиця 1) і проводили вимірювання оптичної густини A на фоні компенсаційного розчину (у нашому випадку – хлоридна кислота концентрації 0,1М) при сталій довжині хвилі (276 нм):

№	Концентрація стандартних розведених розчинів, мг/ 100 мл	Оптична густина А
1	10,00	0,292
2	13,00	0,423
3	15,00	0,510
4	18,00	0,651
5	20,00	0,771
6	25,00	0,980

Після вимірювань ми побудували залежність $A = f(C)$, Рисунок 6:

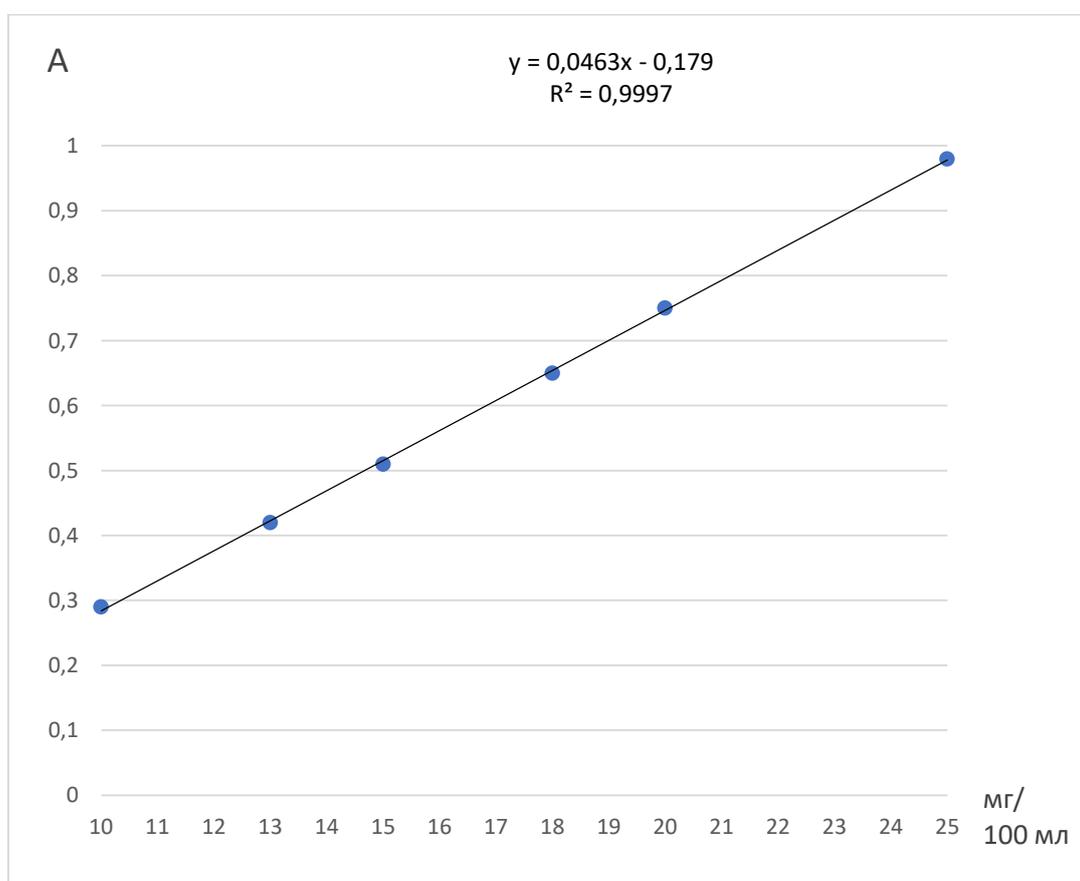


Рисунок 6. Градувальний графік метронідазолу, $\lambda = 276$ нм.

Лінійність методики оцінювали за методом найменших квадратів[18-19]. Отже, функція лінійної регресії приймає вигляд рівняння

$$y = 0,0463 \cdot x - 0,179, \text{ коефіцієнт кореляції } R^2 = 0,9997.$$

Розрахуємо стандартні відхилення та довірчі інтервали для коефіцієнтів лінійної регресії a та b . У даному випадку приймаємо загальний вигляд функції лінійної регресії як $y = b \cdot x - a$.

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = 2,63175 \cdot 10^{-5}$$

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2} = 1,84253 \cdot 10^{-7}$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 = 5,65964 \cdot 10^{-5}$$

$$s_b = \sqrt{s_b^2} = 0,000429$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2} = 0,007523$$

Для визначення довірчого інтервалу виписуємо значення коефіцієнта Стюдента при довірчій ймовірності $P = 0,95$ та ступенях свободи $v = 4 - t(0,95; 4) = 2,7764$.

Довірчий інтервал для коефіцієнта a :

$$a \pm s_a \cdot t(0,95; 4) = 0,179 \pm 0,0209;$$

Довірчий інтервал для коефіцієнта b :

$$b \pm s_b \cdot t(0,95; 4) = 0,0463 \pm 0,00119.$$

Враховуючи дані статистичної обробки, можна зробити висновок, що методика спектрофотометричного визначення метронідазолу є лінійною, результати відповідають вимогам ДФУ[18-19].

3.3. Результати кількісного УФ – спектрофотометричного визначення метронідазолу у Зразках.

Після побудови ГГ та оцінки лінійної залежності методики ми визначали оптичну густину Зразків 1 та 2 та за допомогою $A = f(C)$ знаходили концентрацію метронідазолу. Наступним кроком, враховуючи розведення Зразків, визначали концентрацію АФІ метронідазол у Об'єктах дослідження. Результати визначення наведено у Таблиці 2:

Таблиця 2. Результати кількісного УФ – спектрофотометричного визначення діючої речовини метронідазол у Зразках дослідження.

Об'єкти дослідження	Концентрація метронідазолу, мг, враховуючи розведення	
	Зразок 1	Зразок 2
	250,1	250,2
	250,1	250,1
	249,6	250,2
	249,5	249,7
	249,8	249,7
Середнє значення,	249,8	250,0
Стандартне відхилення, s	0,277	0,259
Дисперсія, s^2	0,077	0,067
Відносне стандартне відхилення, %	0,11	0,10
Довірчий інтервал,	$249,8 \pm 0,3$	$250,0 \pm 0,3$
Відносна похибка середнього значення, %	0,14	0,13

Для оцінки внутрішньолабораторної точності методики ми проводили експеримент щодо кількісного визначення метронідазолу на наступний день.

При незмінних лабораторних умовах ми вимірювали оптичну густину розчинів для Зразку 1, результати обробляли статистично та представляли їх у Таблиці 3:

Таблиця 3. Оцінка внутрішньолабораторної точності методики УФ – спектрофотометричного визначення діючої речовини метронідозол.

Зразок 1	Концентрація метронідазолу, мг, враховуючи розведення	
	День 1	День 2
	250,1	251,2
	250,1	251,1
	249,6	250,0
	249,5	249,7
	249,8	249,8
Середнє значення,	249,8	250,4
Стандартне відхилення, s	0,277	0,730
Дисперсія, s^2	0,077	0,530
Відносне стандартне відхилення, %	0,11	0,29
Довірчий інтервал,	$249,8 \pm 0,3$	$250,4 \pm 0,9$
Відносна похибка середнього значення, %	0,14	0,36

Порівнюючи результати Таблиць 2 та 3 можна зробити висновок, що результати корелюють між собою, відносна похибка середнього значення не перебільшує 0,5%, результати відповідають нормативним документам.

Згідно ДФУ вивчення стабільності розчинів є одним із кроків валідації методики. Для вивчення стабільності ми проводили визначення аналітичного сигналу методу (оптичної густини A) через кожні 10 хвилин протягом однієї години та аналізували залежність $A = f(t)$ для розведеного стандартного розчину з концентрацією 20 мг/100 мл, результати експерименту та статистичну обробку результатів (відносне стандартне відхилення не перебільшує 0,1%, що відповідає нормативним статтям ДФУ) представляли таблично, Таблиця 4:

Таблиця 4. Аналіз стабільності розчинів як функція $A = f(t)$, концентрація АФІ метронідазол 20 мг/100 мл

								Середнє	RSD,%	Довірчий інтервал	Відносна похибка середнього значення	Дисперсія
t, хв.	0	10	20	30	40	50	60					
Оптична густина А	0,771	0,772	0,772	0,772	0,772	0,773	0,773	0,772	0,0894	0,772 ± 0,000638	0,0826	4,76·10 ⁻⁷

3.4. Кількісне визначення метронідазолу у Об'єктах дослідження згідно ДФУ.

У статтях ДФУ та Європейської фармакопеї субстанцію метронідазол рекомендовано визначати неводним ацидиметричним титруванням з наступним визначенням кінця реакції (точку еквівалентності) методом потенціометричного титрування. Спираючись на те, що концентрація метронідазолу у Об'єктах дослідження (250 мг, зазначено на упаковці виробником) дозволяє проводити потенціометричні визначення (1 мл титранту відповідає 17,12 мг метронідозолу), а також, що метод потенціометричного титрування визначається специфічністю, ми провели визначення діючої речовини метронідазол у Об'єктах дослідження об'ємним методом, результати представлено у Таблиці 5. Проводячи оцінку результатів, можна стверджувати, що вони відповідають ДФУ, відносне стандартне відхилення не перебільшує 0,1%, відносна похибка середнього значення становить 0,1%. З нашої точки зору, метод ацидиметричного неводного титрування з потенціометричним визначенням точки еквівалентності можна використовувати у контрольних-аналітичних лабораторіях для знаходження концентрації діючої речовини метронідазол у лікарських засобах. Але, ми вважаємо, що методика УФ – спектрофотометричного визначення відрізняється простотою та є більш експресною, і, для проведення рутинних аналізів виглядає більш привабливою. Крім того, підготовка до проведення титрування вимагає від дослідника додаткових зусиль (приготування та стандартизація титранту), що може бути причиною появи додаткових помилок у методиці (помилка у титруванні), повірка приладу та підготовка до роботи електродів тощо:

Таблиця 5. Результати кількісного визначення концентрації метронідазолу методом ацидиметричного потенціометричного титрування.

Знайдена маса АФІ, мг		
	Зразок 1	Зразок 2
	250,2	250,1
	250,2	250,2
	249,9	249,7
	249,8	249,9
	249,8	249,9
Середнє значення, \bar{x}	250,0	250,0
Стандартне відхилення, s	0,204	0,194
Дисперсія, s^2	0,042	0,038
Відносне стандартне відхилення, %	0,082	0,078
Довірчий інтервал	$250,0 \pm 0,2$	$250,0 \pm 0,2$
Відносна похибка середнього значення, %	0,10	0,10

Враховуючи вищезазначене, ми вважаємо, що, безумовно, метод УФ – спектрофотометричного визначення концентрації діючої речовини у лікарських засобах має переваги.

ВИСНОВКИ

1. З літературних джерел проаналізовано механізм дії метронідазолу, метаболізм та токсичність, лікарську взаємодію метронідазолу з іншими лікарськими засобами;
2. Проаналізовано методики ідентифікації та кількісного визначення метронідазолу у субстанції та лікарських формах;
3. Розроблена та апробована методика кількісного УФ - спектрофотометричного визначення метронідазолу у таблетках, виконана її часткова валідація;
4. За методикою ДФУ (ацидиметричне потенціометричне титрування) проведено кількісне визначення метронідазолу у лікарській формі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2829/antiseptichni-preparati>.
2. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
3. <https://uk.wikipedia.org/Метронідазол>.
4. Панасенко О.И., Донченко Н.В., Хоцуля А.С. УФ-спектрофотометрия метронидазола. Запорожский медицинский журнал [Интернет]. 2013, 13 ноября [дата обращения: 30 октября 2025 г.];15(5). Доступно по ссылке: <https://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/19031>
5. Левачкова Ю.В. Биофармацевтическое обустройство склада песариев «Меланизол» / Ю.В. Левачкова // Український биофармацевтичний журнал. – 2010. – №5. – С. 4–7.
6. Левачкова Ю.В. Разработка методики многократного применения детского реховина в песариях «Климодекс» / Ю.В. Левачкова, С.М. Коваленко, В.И. Гусаров та в. // Управление, экономика и обеспечение безопасности в фармации. – 2012. – №2. – С. 44–51.
7. Ярных Т. Г. Разработка методики спектрофотометрического введения метронидазола в песариях «Меланизол» / Т.Г. Ярных, В.М. Чушенко, Ю.В. Левачкова // Управление, экономика и безпечения стоимости в фармации. – 2010. – №5. – С. 16–20.

8. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс]. -
Режим доступу:<https://compendium.com.ua/>
9. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах
Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, ГремГендерсон, Юн Конг Лоук, Девід
Мак К,юн, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола
Хайтович.-К.ВСВ ”Медицина“, 2021-588 с.
- 10.Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М.,Чекман І.С.,
Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В.,
Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга,
2021. – 572 с.
- 11.Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів
медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура
Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А.,
Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний
Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
- 12.Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів
Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман,
В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак,
Т.В.Кава, Г.Ю.ОстровськаТ.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова
книга, 2020. – 472 с.

13. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rxindex Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
14. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
15. www.pharma-center.com.ua. веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL.
16. Практикум з аналітичної хімії. Навч. Посіб. Для студ. вищ. навч. закл. / В.В.Болотов, Ю.В.Сич, О.М.Свечнікова та ін.; За аг. Ред.. В.В.Болотова. - Х: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки.2003.- 240с.
17. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
18. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.
19. Георгіянець В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянець. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.

ДОДАТКИ

Додаток 1. Витяг зДФУ.

Метронідазол

сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0,5 %).

Пластинку обприскують *диметиламінобензальдегідом розчином Р1* і сушать на повітрі.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а), пляма, що не виявляється в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (с) (0,5 %).

Важкі метали (2.4.8, метод А). Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *свинцю еталонного розчину (2 ррт Рb) Р*.

Вода (2.5.12). Від 4,5 % до 5,5 %. Визначення проводять із 0,500 г субстанції напівмікрометодом.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0,1 %. Визначення проводять з 1,0 г субстанції.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0,2500 г субстанції розчиняють у суміші 5,0 мл 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти і 50 мл *етанолу (96 %) Р* і титрують 0,1 М розчином *натрію гідроксиду* потенціометрично (2.2.20). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалу на кривій титрування.

1 мл 0,1 М розчину *натрію гідроксиду* відповідає 33,63 мг $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2$.

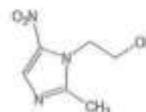
ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

МЕТРОНИДАЗОЛ

Metronidazolium

METRONIDAZOLE



$C_6H_8N_2O_2$
[443-48-1]

М.м. 171,2

2-(2-Метил-5-нітро-1H-імідазол-1-іл)етанол.

Вміст: не менше 99,0 % і не більше 101,0 %, у перерахунку на суху речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок білого або жовтого кольору.

Розчинність. Мало розчинний у *воді Р*, *ацетоні Р*, *етанолі (96 %) Р* і *метилеңхлориді Р*.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: С.

Друга ідентифікація: А, В, D.

А. Температура плавлення (2.2.14). Від 159 °С до 163 °С.

В. 40,0 мг субстанції розчиняють у 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти та доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100,0 мл. 5,0 мл одержаного розчину доводять 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 100,0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 277 нм і мінімум за довжини хвилі 240 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 365 до 395.

С. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Підготування зразка: субстанцію досліджують у дисках.

Відповідність: спектру ФСЗ метронідазолу.

D. До близько 10 мг субстанції додають близько 10 мг *цинку порошку Р*, 1 мл *води Р*, 0,25 мл хлористоводневої кислоти розведеної *Р*, нагрівають на водяній бані протягом 5 хв і охолоджують. Одержаний розчин дає реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1).

Метронідазол

ВИПРОБУВАННЯ

Прозорість розчину (2.2.1). 1.0 г субстанції розчиняють в 1 М розчині хлористоводневої кислоти та доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 20 мл. Одержаний розчин за ступенем каламутності не має перевищувати еталон ІІ.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод ІІ). Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон GY₆.

Суперіодні домішки. Рідина хроматографія (2.2.29).

Розчини готують у захищеному від світла місці.

Випробовуваний розчин. 0.05 г субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (б). 5.0 мг ФСЗ метронідазолу домішки А розчиняють у рухомій фазі, додають 10.0 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Колонка:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— рухома фаза: силікагель для хроматографії, октадецилсульфатний Р (5 мкм).

Рухома фаза: метанол Р-розчин 1.36 г/л кавіто дигідрофосфату Р (30:70).

Швидкість рухомої фази: 1 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 315 нм.

Інжекції: 10 мкл.

Час хроматографування: у 3 рази більший часу утримування метронідазолу.

Відносне утримування до метронідазолу (час утримування метронідазолу близько 7 хв): домішки А — близько 0.7.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

— ступінь розділення: не менше 2.0 між піками метронідазолу та домішки А.

Нормування:

— будь-яка домішка: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %);

— сума домішок: сума площ піків не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.2 %);

— не враховують: домішки, площа піків яких менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.01 %).

Важкі метали (2.4.8, метод С). Не більше 0.002 % (20 ppm).

1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл свинцю еталонного розчину (10 ppm Pb) Р.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 3 год.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

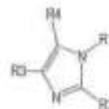
0.150 г субстанції розчиняють у 50 мл оцтової кислоти безводної Р і титрують 0.1 М розчином хлорної кислоти потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину хлорної кислоти відповідає 17.12 мг C₆H₈N₂O₂.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

ДОМІШКИ



A. R1 = R4 = H, R2 = CH₃, R3 = NO₂; 2-метил-4-нітроімідазол,

B. R1 = R2 = R4 = H, R3 = NO₂; 4-нітроімідазол,

C. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = R4 = H, R3 = NO₂; 2-(4-нітро-1H-імідазол-1-іл)етанол,

D. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = R3 = H, R4 = NO₂; 2-(5-нітро-1H-імідазол-1-іл)етанол,

E. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = CH₃, R3 = NO₂, R4 = H; 2-(2-метил-4-нітро-1H-імідазол-1-іл)етанол,

F. R1 = CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH, R2 = CH₃, R3 = H, R4 = NO₂; 2-[2-(2-метил-5-нітро-1H-імідазол-1-іл)етокси]етанол,

G. R1 = CH₂-CO₂H, R2 = CH₃, R3 = H, R4 = NO₂; 2-(2-метил-5-нітро-1H-імідазол-1-іл)оцтова кислота.

Додаток 2. Витяг з Європейської фармакопеї.

Metronidazole

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

20–22 °C. Maintain at that temperature and titrate with 0.1 M silver nitrate, determining the end-point potentiometrically (2.2.20), using a silver electrode.

Calculate the percentage content of $C_6H_9Cl_2O_3P$, taking into account the content of chloride and using the following expression:

$$\left[\frac{V_P}{M_P} - \frac{V_{Cl} \times 0.1}{M_{Cl}} \right] \times 25.74 \times 0.1$$

V_P = volume of silver nitrate used in the assay, in millilitres;

M_P = mass of substance used in the assay, in grams;

V_{Cl} = volume of silver nitrate used in the test for chlorides, in millilitres;

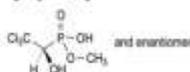
M_{Cl} = mass of substance used in the test for chlorides, in grams.

STORAGE

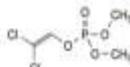
Protected from light.

IMPURITIES

Specified impurities: A, B.



A. methyl (RS)-[2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl]phosphonate acid (desmethylmetrifonate),

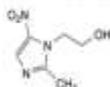


B. 2,2-dichloroethenyl dimethyl phosphate (dichlorvos).

01/2008:0675
corrected 6.0

METRONIDAZOLE

Metronidazolium



$C_6H_9N_3O_3$
[443-48-1]

M_r 171.2

DEFINITION

2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or yellowish, crystalline powder.

Solubility: slightly soluble in water, in acetone, in alcohol and in methylene chloride.

IDENTIFICATION

First identification: C.

Second identification: A, B, D.

A. Melting point (2.2.14): 159 °C to 163 °C.

B. Dissolve 40.0 mg in 0.1 M hydrochloric acid and dilute to 100.0 mL with the same acid. Dilute 5.0 mL of the solution to 100.0 mL with 0.1 M hydrochloric acid. Examined between 230 nm and 350 nm (2.2.25), the solution shows an absorption maximum at 277 nm and a minimum at 240 nm. The specific absorbance at the maximum is 365 to 395.

C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: discs.

Comparison: metronidazole CRS.

D. To about 10 mg add about 10 mg of zinc powder R, 1 mL of water R and 0.25 mL of dilute hydrochloric acid R. Heat on a water-bath for 5 min. Cool. The solution gives the reaction of primary aromatic amines (2.3.1).

TESTS

Appearance of solution. The solution is not more opalescent than reference suspension II (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution GY₁ (2.2.2, Method II).

Dissolve 1.0 g in 1 M hydrochloric acid and dilute to 20 mL with the same acid.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). Prepare the solutions protected from light.

Test solution. Dissolve 0.05 g of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 100.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the mobile phase and dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (b). Dissolve 5.0 mg of metronidazole impurity A CRS in the mobile phase, add 10.0 mL of the test solution and dilute to 100.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL to 100.0 mL with the mobile phase.

Column:

– size: $l = 0.25$ m, $\Phi = 4.6$ mm,

– stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m).

Mobile phase: mix 30 volumes of methanol R and 70 volumes of a 1.36 g/L solution of potassium dihydrogen phosphate R.

Flow rate: 1 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 315 nm.

Injection: 10 μ L.

Run time: 3 times the retention time of metronidazole.

Relative retention with reference to metronidazole (retention time = about 7 min): impurity A = about 0.7.

System suitability: reference solution (b):

– resolution: minimum of 2.0 between the peaks due to metronidazole and to impurity A.

Limits:

– any impurity: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent),

– total: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent),

– disregard limit: 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.01 per cent).

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

1.0 g complies with test C. Prepare the reference solution using 2 mL of lead standard solution (10 ppm Pb) R.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 3 h.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.150 g in 50 mL of anhydrous acetic acid R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 mL of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 17.12 mg of $C_6H_9N_3O_3$.

STORAGE

Protected from light.

IMPURITIES



- A. R1 = R4 = H, R2 = CH₃, R3 = NO₂: 2-methyl-4-nitroimidazole.
- B. R1 = R2 = R4 = H, R3 = NO₂: 4-nitroimidazole.
- C. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = R4 = H, R3 = NO₂: 2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol.
- D. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = R3 = H, R4 = NO₂: 2-(5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol.
- E. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = CH₃, R3 = NO₂, R4 = H: 2-(2-methyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol.
- F. R1 = CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH, R2 = CH₃, R3 = H, R4 = NO₂: 2-[2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethoxy]ethanol.
- G. R1 = CH₂-CO₂H, R2 = CH₃, R3 = H, R4 = NO₂: 2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetic acid.

D. To about 10 mg add about 10 mg of zinc powder R, 1 mL of water R and 0.5 mL of hydrochloric acid R. Heat on a water-bath for 5 min and cool. The solution gives the reaction of primary aromatic amines (2.3.1).

TESTS

Appearance of solution. The solution is not more opalescent than reference suspension II (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution GY₁ (2.2.2. Method II).

Dissolve 1.0 g in dimethylformamide R and dilute to 10 mL with the same solvent.

Acidity. Dissolve 2.0 g in a mixture of 20 mL of dimethylformamide R and 20 mL of water R, previously neutralised with 0.02 M hydrochloric acid or 0.02 M sodium hydroxide using 0.2 mL of methyl red solution R. Not more than 0.25 mL of 0.02 M sodium hydroxide is required to change the colour of the indicator.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Solvent mixture: mobile phase B, mobile phase A (45:55 V/V).

Test solution. Dissolve 0.100 g of the substance to be examined in the solvent mixture and dilute to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (b). Dissolve 5.0 mg of metronidazole CRS (impurity A), 5.0 mg of metronidazole impurity A CRS (impurity B) and 5.0 mg of benzoic acid CRS (impurity C) in the solvent mixture and dilute to 50.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of the solution to 10.0 mL with the solvent mixture.

Column:

- size: l = 0.25 m, Ø = 4.6 mm;
- stationary phase: spherical di-isobutyltetracyclisilyl silica gel for chromatography R (5 µm) with a specific surface area of 180 m²/g, a pore size of 8 nm and a carbon loading of 10 per cent.

Mobile phase:

- mobile phase A: 1.5 g/L solution of potassium dihydrogen phosphate R adjusted to pH 3.2 with phosphoric acid R;
- mobile phase B: acetonitrile R;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 5	80	20
5 - 15	80 → 55	20 → 45
15 - 40	55	45

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 235 nm.

Injection: 10 µL.

Relative retention with reference to metronidazole benzoate (retention time = about 20 min): impurity B = about 0.17; impurity A = about 0.20; impurity C = about 0.7.

System suitability: reference solution (b):

- resolution: minimum 2.0 between the peaks due to impurities A and B.

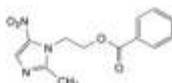
Limits:

- impurities A, B, C: for each impurity, not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.1 per cent);
- any other impurity: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent);
- total: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);

01/2013:0934

METRONIDAZOLE BENZOATE

Metronidazoli benzoas



C₁₁H₁₁N₃O₄
[13182-89-3]

M, 275.3

DEFINITION

2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethyl benzoate.

Content: 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or slightly yellowish, crystalline powder or flakes.

Solubility: practically insoluble in water, freely soluble in methylene chloride, soluble in acetone, slightly soluble in alcohol.

IDENTIFICATION

First identification: C.

Second identification: A, B, D.

A. Melting point (2.2.14): 99 °C to 102 °C.

B. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (2.2.25).

Test solution. Dissolve 0.100 g in a 103 g/L solution of hydrochloric acid R and dilute to 100.0 mL with the same acid. Dilute 1.0 mL of the solution to 100.0 mL with a 103 g/L solution of hydrochloric acid R.

Spectral range: 220-350 nm.

Absorption maxima: at 232 nm and 275 nm.

Specific absorbance at the absorption maximum at 232 nm: 525 to 575.

C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: Ph. Eur. reference spectrum of metronidazole benzoate.

General Notices (1) apply to all monographs and other texts

2769

Додаток 3.
Спектрофотометр SPECORD 200-222 Хімічний лабораторний посуд
U 214



Анотація (Summary)

Introduction. Medicinal products with active ingredients of imidazole derivatives have pronounced antibacterial, antiprotozoal, and antifungal properties[1]. Metronidazole is considered the main representative of this group. The State Federal Drug Control Service regulates the determination of the API metronidazole in the substance by acidimetric potentiometric titration.

Purpose of the study. To develop a method for the quantitative determination of the API metronidazole in tablets.

Research methods. Spectrophotometry.

Results. As the objects of the study, we chose tablets of domestic manufacturers, which contain metronidazole in an amount of 250 mg (specified by the manufacturers in the instructions for medical use). Zaporizhzhia scientists Panasenko O., Donchenko N. and Khotsulya A conducted experimental studies on the analysis of metronidazole absorption spectra in the UV region[2], based on the conclusions of colleagues, we developed and tested a method for the quantitative determination of metronidazole at a wavelength of 276 nm (we previously analyzed the dependence of the optical density A as a function of the wavelength in the region of 230-285 nm). The concentration of the API was determined by the calibration graph method (the relative standard deviation did not exceed 0.5%). A series of standard solutions of metronidazole were prepared from a portion of the pharmacopoeial standard sample using well-known methods for preparing and diluting solutions[3] (the concentration of the solutions was 10.00-25 mg/100 ml), 0.1 M hydrochloric acid was used as a solvent for preparing the solutions. The method was analyzed for linearity (by the least squares method) and intralaboratory precision (the experiment was repeated on the next calendar day), the stability of the solutions was studied through the analysis of the function optical density $A = f(t)$. Optical density A was measured on a SPECORD 200-222 U 214 spectrophotometer.

Conclusions. A method for quantitative UV-spectrophotometric determination of the API metronidazole in tablets was developed, tested and partially validated.