**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефиксим, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Цефиксим, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь** |  |  |
| **Cefiximi granula pro suspensione perorali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цефиксим, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Гранулы», ОФС «Суспензии» и ниже приведенным требованиям.

Содержит цефиксима тригидрата в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества цефиксима C16H15N5O7S2.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Гранулы» и ОФС «Суспензии».

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

**Размер гранул.** В соответствии с ОФС «Ситовой анализ».

**Седиментационная устойчивость.** В соответствии с ОФС «Суспензии» в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата.

**рН.** От 2,5 до 4,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3). Готовят суспензию в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 8,2 г тетрабутиламмония гидроксида 30-водного в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 6,5±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 230:770.

*Испытуемый раствор.* Готовят суспензию как указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объем суспензии, соответствующий около 0,2 г цефиксима, прибавляют 50 мл буферного раствора pH 7,2, перемешивают в течение 30 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца цефиксима.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образа цефиксима, прибавляют 1 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 10 мг стандартного образца цефиксима в 10 мл воды, нагревают на водяной бане в течение 45 мин и охлаждают до комнатной температуры. В растворе образуется примесь D.

Раствор используют немедленно.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образа цефиксима и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь D: (6*R*,7*R*)-7-{(2*E*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(карбоксиметокси)имино]ацетамидо}-8-оксо-5-тиа-3-этенил-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 97164-56-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 60 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор стандартного образца цефиксима и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками цефиксима и примеси D должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца цефиксима:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* цефиксима должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика цефиксима должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефиксима, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙20}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙25∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙12,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика цефиксима на хроматограмме раствора стандартного образца цефиксима; |
|  | *V*1 | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца цефиксима, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефиксима в стандартном образце цефиксима, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цефиксима в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 2,0 %;

– сумма примесей – не более 4,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,04 %.

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) препарата.

**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 в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Готовят суспензию как указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и определяют ее плотность в соответствии с ОФС «Плотность», метод 1. Точную навеску суспензии, соответствующую около 0,4 г цефиксима, переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл с использованием 100 мл буферного раствора pH 7,2, перемешивают в течение 30 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 5 мин при 2500 об/мин. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца цефиксима.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образа цефиксима, прибавляют 1 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 25 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цефиксима и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* цефиксима должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика цефиксима должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефиксима должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание цефиксима C16H15N5O7S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙200∙20}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙16}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика цефиксима на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цефиксима на хроматограмме раствора стандартного образца цефиксима; |
|  | *a*1 | − | навеска суспензии, взятая для приготовления испытуемого раствора, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цефиксима, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность восстановленной суспензии, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание цефиксима в стандартном образце цефиксима, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цефиксима в препарате, мг/мл. |

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