**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефиксим, таблетки** |  | **ФС** |
| **Цефиксим, таблетки** |  |  |
| **Cefiximi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цефиксим, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит цефиксима тригидрат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цефиксима C16H15N5O7S2.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество цефиксима, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор рН 7,2; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин.  |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации цефиксима около 8,9 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца цефиксима.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 22,22 мг (точная навеска) стандартного образца цефиксима, прибавляют 1 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 25 мл среды растворения, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца цефиксима на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 288 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

Количество цефиксима C16H15N5O7S2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙2}{A\_{0}∙L∙50∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,36}{A\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца цефиксима; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца цефиксима, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание цефиксима в стандартном образце цефиксима, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цефиксима в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) цефиксима C16H15N5O 7S2

**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 6,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 220:780.

*Калия дигидрофосфата раствор 1,36 %.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяю в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Растворитель.* Растворяют 7,1 г динатрия гидрофосфата безводного в 400 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до 500,0 мл и доводят рН раствора калия дигидрофосфата раствором 1,36 % до 7,00±0,05.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,4 г цефиксима, прибавляют 180 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мни, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца цефиксима (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образа цефиксима, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца цефиксима (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца цефиксима (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Срок годности раствора – 12 ч.

*Раствор для проверки пригодности 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.

Примечание

Примесь А: 2-{(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(карбоксиметокси)имино]ацетамидо}-2-((2*R*)-5-метил-7-оксо-1,2,5,7-тетрагидро-4*Н*-фуро[3,4-*d*][1,3]тиазин-2-ил)уксусная кислота, CAS 1614255-90-1.

Примесь В: ({[(1*Z*)-1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[((2*R*,5*RS*)-5-метил-7-оксо-1,2,5,7-тетрагидро-4*Н*-фуро[3,4-*d*][1,3]тиазин-2-ил)метил]амино}-2-оксоэтилиден]амино}окси)уксусная кислота, CAS 1335475-19-8.

Примесь С: ((6*R*,7*S*)-7-{(2*Z*)-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 108691-83-4.

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.

Примесь Е: (6*R*,7*R*)-7-{(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(карбоксиметокси)имино]ацетамидо}-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 72701-01-0.

Примесь F: (6*R*,7*R*)-7-{(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-этокси-2-оксоэтокси)имино]ацетамидо}-8-оксо-5-тиа-3-этенил-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 79368-95-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Предколонка | соответствует используемой колонке, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика цефиксима. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодностихроматографической системы, раствор стандартного образца цефиксима (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Цефиксим – 1 (около 14,6 мин); примесь В (сдвоенный пик) – около 0,52; примесь Е – около 0,69; примесь F – около 0,76; примесь D – около 0,89; примесь А (диастереомеры) – около 1,23; 1,36; 1,43 и 1,54; примесь С – около 1,64.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

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

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* цефиксима должен быть не менее 0,9 и не более 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси D должен быть не менее 0,9 и не более 2,0;

- *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 4000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 0,53; примесь А (диастереомеры) – 0,55; примесь В – 0,74.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика цефиксима на хроматограмме раствора стандартного образца цефиксима (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца цефиксима, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефиксима в стандартном образце цефиксима, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цефиксима в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А (сумма четырех диастереомеров) – не более 3,0 %;

– примесь В – не более 2,0 %;

– примесь С – не более 0,5 %;

– примесь D – не более 0,5 %;

– примесь Е – не более 0,5 %;

– примесь F – не более 0,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 4,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца цефиксима (А) и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙8}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика цефиксима на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цефиксима на хроматограмме раствора стандартного образца цефиксима (А); |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цефиксима, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефиксима в стандартном образце цефиксима, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цефиксима в одной таблетке, мг. |

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