**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефиксим тригидрат**  |  | **ФС** |
| **Цефиксим** |  |  |
| **Cefiximum trihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (6*R*,7*R*)-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 тригидрат |
|  |
| C16H15N5O7S2⋅3H2O | М.м. 507,5  |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % цефиксима C16H15N5O 7S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Цефиксим тригидрат – полусинтетический антибиотик, получаемый из продукта микробиологического синтеза.

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Растворим в метаноле, умерено растворим в этаноле, мало растворим в воде, практически нерастворим в этилацетате.

**Подлинность.**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в 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 стандартного образца цефиксима.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

**Удельное вращение.** От –75 до –88 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в натрия гидрокарбоната растворе 2 %, ОФС «Поляриметрия»).

**pH.** От 2,6 до 4,1 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*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 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цефиксима (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца цефиксима, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цефиксима (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца цефиксима (А) 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.

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

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца цефиксима (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками цефиксима и примеси D должно быть не менее 2,0.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цефиксима на хроматограмме раствора стандартного образца цефиксима (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца цефиксима, мг; |
|  | *P* | − | содержание цефиксима в стандартном образце цефиксима, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

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

**Вода.** От 9,0 % до 12,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограммераствора стандартного образца цефиксима (А):

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* цефиксима должен быть и не более 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пик а цефиксима должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание цефиксима C16H15N5O7S2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика цефиксима на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика цефиксима на хроматограмме раствора стандартного образца цефиксима (А); |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца цефиксима, мг; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание цефиксима в стандартном образце цефиксима, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.

\*Приводится для информации.