**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| ФС.0.0.0000 | |
| **ЦЕФИКСИМ** | |
| *Cefiximum* | |
| Cefixime | |
|  | |
| C16H15N5O7S2·3H2O | *M*r 507,5 |
| [125110-14-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-[(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-этенил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота тригидрат.

Полусинтетическая субстанция, полученная из продукта ферментации.

*Содержание:* от 95,0 % до 102,0 % в пересчёте на безводную и свободную от остаточных органических растворителей субстанцию.

СВОЙСТВА

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

Слегка гигроскопичен.

***Растворимость***. Мало растворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в этаноле и практически нерастворим в этилацетате.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. **ИК-спектрометрия** *(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).*

*Образец сравнения:* фармакопейный стандартный образец *цефиксима*.

*Требование:* инфракрасный спектр поглощения испытуемого образца должен соответствовать инфракрасному спектру фармакопейного стандартного образца *цефиксима*.

Если полученные спектры различаются, растворяют по отдельности испытуемый образец и фармакопейный стандартный образец в *метаноле*, досуха выпаривают и записывают новые спектры, используя полученные остатки.

ИСПЫТАНИЯ

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

0,5 г испытуемого образца суспендируют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

**Родственные примеси.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).*

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор*. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора подвижной фазой до 25,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 25,0 мг фармакопейного стандартного образца *цефиксима* растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора подвижной фазой до 25,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объёма 100,0 мл.

*Раствор сравнения (в).* Для приготовления примеси D *in situ* берут 10 мг фармакопейного стандартного образца *цефиксима,* растворяют *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл, нагревают на водяной бане в течение 45 минут и охлаждают. Раствор вводят непосредственно после приготовления.

Примечание

Примесь D ((*E*)-изомер цефиксима): (6*R*,7*R*)-7-[[(*E*)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-этенил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4 мм; заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии* с размером частиц 5 мкм;

- *температура колонки:* 40 °С;

-*подвижная фаза:* смешивают 250 объёмов *ацетонитрила для хроматографии* и 750 объёмов приготовленного тетрабутиламмония гидроксида: 8,2 г *тетрабутиламмония гидроксида* растворяют в *воде для хроматографии* и доводят объём раствора тем же растворителем до 800 мл; pH раствора доводят до 6,5 *фосфорной кислотой разведённой 7 %* и разбавляют *водой для хроматографии* до объёма 1,0 л;

-*скорость потока подвижной фазы:* 1,0 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический; длина волны 254 нм;

- *температура автоматического пробоотборника:* 4 °С;

- *вводимый объём пробы:* 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (б) и (в);

- *время хроматографирования:* должно в 3 раза превышать время удерживания цефиксима.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (в)):

- *разрешение (R*S*):* не менее 2,0 между пиками цефиксима и примеси D; при необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

*Пределы содержания примесей:*

- *любые примеси:* для каждой примеси не более чем в 0,5 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5 %);

- *сумма примесей:* не более чем в 3 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (3 %);

- *неучитываемый предел:* 0,1-кратное увеличение площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,1 %).

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»).*

**Этанол** *(ОФС «Газовая хроматография», метод стандартных добавок).*

*Испытуемый раствор.* 0,250 г испытуемого образца растворяют в *диметилформамиде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

*Предел содержания:*

- этанол: не более 1,0 %.

**Вода** *(ОФС «Определение воды», метод 1).* От 9,0 % до 12,0 %.

Определение проводят с использованием 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** *(ОФС «Сульфатная зола»).* Не более 0,2 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

**Микробиологическая чистота**. Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

Испытание проводят для нестерильных субстанций.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)* в условиях, описанных в испытании «Родственные примеси», со следующими изменениями:

- *режим ввода:* испытуемый раствор и раствор сравнения (а).

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (а)):

- *коэффициент симметрии:* не более 3,0 для пика цефиксима;

- *повторяемость:* относительное стандартное отклонение не более 1,0 % для 6 введений.

Содержание C16H15N5O7S2 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

ХРАНЕНИЕ

В герметичной упаковке, в защищённом от света месте.