**Цефуроксим натрия ФС**

**Цефуроксим**

**Cefuroxime natricum Вводится впервые**

(6*R*,7*R*)-3-[(Карбамоилокси)метил]-7-[(2*Z*)-2-(метоксиимино)-2-(фуран-2-ил)ацетамидо]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат натрия



|  |  |
| --- | --- |
| C16H15N4NaO8S | М.м. 446,4 |

Cодержит не менее 91,0 % и не более 102,0 % цефуроксима натрия в пересчёте на безводное и не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия.* 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 цефуроксима натрия.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца («Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От +59 до +66 в пересчёте на безводное вещество (2 % раствор субстанции в ацетатном буферном растворе рН 4,6, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Опалесценция раствора 2,0 г субстанции в 20 мл воды, свободной от диоксида углерода не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность раствора 2,0 г субстанции в 20 мл воды при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,25.

**рН.** От 5,5 до 8,5 (1,0 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ. Испытуемые растворы и растворы стандартного образца используют свежеприготовленными или хранят при температуре 5±3 °С не более суток.

*Буферный раствор.* 6,01 г ледяной уксусной кислоты и 0,68 г натрия ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – буферный раствор 1:99.

*Испытуемый раствор* *А.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* 5,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цефуроксима натрия*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца цефуроксима натрия помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 20 мл раствора стандартного образца А выдерживают в течение 15 мин в водяной бане при температуре 80 °С. Охлаждают и сразу хроматографируют.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание. Примесь А: (6*R*,7*R*)-3-(Гидроксиметил)-7-[(2*Z*)-2-(метоксиимино)-2-(фуран-2-ил)ацетамидо]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 56271-94-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 0,46 см, силикагель гексилсилильный для хроматографии (С6), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С;  |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 273 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания цефуроксима. |

Хроматографируют испытуемый раствор А, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор сравнения.

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

- *разрешение (R)* между пиками цефуроксима и примеси А должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Вода. Не более 3,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,4 г (точная навеска) субстанции.

*N, N*-Диметиланилин. Не более 0,002 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 50 мг (точная навеска) *N,N*-диэтиланилина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют растворяют в 4,0 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу Эрленмейера с пришлифованной пробкой вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл воды и прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Прибавляют 1,0 мл 40 % раствора натрия гидроксида и перемешивают до полного растворения. Прибавляют 2,0 мл триметилпентана. Встряхивают в течение 2 мин и выдерживают до разделения слоёв. Используют верхний слой.

*Раствор сравнения.* Около 50 мг (точная навеска) *N,N*-диметиланилина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 4,0 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в колбу Эрленмейера с пришлифованной пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл воды, 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, 1,0 мл 40 % раствора натрия гидроксида и 2,0 мл триметилпентана. Встряхивают в течение 2 мин и выдерживают до разделения слоёв. Используют верхний слой.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | Кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая поперечносшитым полиметилфенилсилоксаном, толщина слоя 0,5 мкм |
| Детектор | пламенно-ионизационный |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии |
| Деление потока | 1:20 |
| Давление в инжекторе | 50 кПа |
| Поток на сброс | 20 мл/мин |
| Объём пробы | 1 мкл |
| Температура | Колонка | Первые 5 мин | 150 °С |
| Повышение со скоростью 20 °С/мин |  до 275 °С |
| Выдерживание 3 мин | 275 °С |
| Инжектор | 220 °С |
| Детектор | 300 °С  |

*Времена удерживания: N,N*-диметиланилин *–* около 3,6 мин; *N,N-*диэтиланилин *–* около 5,0 мин.

**2-Этилгексановая кислота.** Не более 0,5 %**.** Определение проводят методом газовой хроматографии.

*Раствор внутреннего стандарта*. Около 0,10 г (точная навеска) 3-циклогексилпропионовой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в циклогексане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. К около 0,30 г (точная навеска) субстанции прибавляют 4,0 мл раствора хлористоводородной кислоты концентрированной. Энергично взбалтывают в течение 1 мин с 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Выдерживают до разделения фаз (при необходимости центрифугируют для лучшего разделения). Используют верхний слой.

*Раствор сравнения*. Около 75 мг (точная навеска) 2-этилгексановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 4,0 мл раствора хлористоводородной кислоты концентрированной. Энергично взбалтывают в течение 1 мин. Выдерживают до разделения фаз (при необходимости центрифугируют для лучшего разделения). Используют верхний слой.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | макрокапиллярная из плавленого кварца длиной 10 м и внутренним диаметром 0,53 мм, покрытая макрогол 20 000 2-нитротерефталатом (толщина слоя 1,0 мкм) |
| Детектор | пламенно-ионизационный |
| Газ-носитель | гелий |
| Cкорость потока | 10 мл/мин |
| Объем пробы | 1 мкл |

*Температурная программа*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Время,мин | Температура, °С | Скорость, °С/мин | Режим |
| Колонка | 0–2 | 40 | – | Изотермический |
| 2–7,3 | 40 200 | 30 | Линейный градиент |
| 7,3–10,3 | 200 | – | Изотермический |
| Инжектор |  | 200 |  |  |
| Детектор |  | 300 |  |  |

*Пригодность хроматографической системы*: на хроматограмме раствора сравнения разрешение между пиками 2-этилгексановой кислоты (1-ый пик) и внутреннего стандарта должно быть не менее 2,0.

Содержание 2-этилгексановой кислоты в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙I\_{0}∙a\_{0}∙2}{S\_{0}∙I\_{1}∙a\_{1}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика 2-этилгексановой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика 2-этилгексановой кислоты на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | $$I\_{1}$$ | – | площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$I\_{0}$$ | – | площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, взятая для приготовления испытуемого раствора, г; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска 2-этилгексановой кислоты, взятая для приготовления раствора сравнения, г. |

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

\*\*Аномальная токсичность. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 25 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,1 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор стандартного образца.

Содержание цефуроксима натрия C16H15N4NaO8S в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙25∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙50∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

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

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Аномальная токсичность» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.