**Цефуроксим натрия, ФС**

**таблетки**

 **Вводится впервые**

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цефуроксима C16H16N4O8S.

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

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

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородная кислота 0,07 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин; 45 мин. |

*Среда растворения.* 6 мл концентрированной хлористоводородной кислоты доводят водой до 1 л.

*Испытуемый раствор*. Таблетку помещают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 15  и 45 мин отбирают пробу и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. После отбора пробы через 15 мин объем среды растворения восполняют.

1,0 мл фильтрата (для таблеток 250 мг) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (концентрация испытуемого раствора 0,011 мг/мл).

1,0 мл фильтрата (для таблеток с дозировкой 500 мг) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают (концентрация испытуемого раствора 0,011 мг/мл).

Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор.* Около 33 мг (точная навеска) стандартного образца цефуроксима помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность стандартного раствора.

В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца цефуроксима, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефуроксима в стандартном образце цефуроксима, %; |
|  | *V* | **–** | объем мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, равный 25 мл для дозировки 250 мг или 50 мл для дозировки 500 мг, в мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание цефуроксима в одной таблетке, мг. |
|  | *0,8313* | **–** | отношение молекулярной массы цефуроксима к молекулярной массе цефуроксима аксетила. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) цефуроксима C16H15N4NaO8S, и через 15 минут должно перейти не менее 60 % цефуроксима C16H15N4NaO8S.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ .

*0,2 М раствор аммония дигидрофосфата*. 23,0 г аммония дигидрофосфата растворяют в 1000 мл воды, доводят рН полученного раствора концентрированной фосфорной кислотой до 2,4.

*0,05 М раствор динатрия гидрофосфата*. 7,10 г динатрия гидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол – 0,2 М раствор аммония дигидрофосфата 38:62.

*Раствор стандартного образца цефуроксима аксетила*. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца цефуроксима аксетила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5,0 мл 0,2 М раствора дигидрофосфата аммония и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 9,2 г цефуроксима, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 300 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности.* 1,0 мл стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор дельта-3-изомера.* 5,0 мл испытуемого раствора нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 1 ч для получения дельта-3-изомера цефуроксима аксетила. Раствор используется свежеприготовленным.

*Раствор Е-изомера.* 5,0 мл испытуемого раствора обрабатывают УФ-излучением при длине волны 254 нм в течение 24 ч для получения Е-изомеров цефуроксима аксетила. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 мм × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 22 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цефуроксима аксетила, раствор для проверки чувствительности, испытуемый раствор; раствор дельта-3-изомера и раствор Е-изомера.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца цефуроксима аксетила:

– *разрешение (R)* между пиками диастереоизомера А и диастереоизомера В цефуроксима аксетилата должно быть не менее 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика диастереоизомера А и диастереоизомера В цефуроксима аксетила, должно быть не более 2,0 %.

– *фактор асимметрии* пиков диастереоизомера А и диастереоизомера В должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

– *относительные времена удерживания соединений.* диастереоизомера В цефуроксима аксетила – 0,9 ,дельта-3-изомера цефуроксима аксетила − 1,2, Е-изомеров − 1,7 и 2,1;

на хроматограмме раствора дельта-3-изомера:

– *разрешение (R)* между пиками диастереоизомера А и диастереоизомера В цефуроксима аксетилата и дельта-3-изомера должно быть не менее 1,5;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

– *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для основного пика должно быть не менее 10/1.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание Е-изомеров в процентах (*Х*) от заявленного количества цефуроксима аксетила вычисляют по формуле:

,

100

1





∙



*n*

*i*

*S*

*S*

*X*

где:

 *S* – площадь пиков на хроматограмме испытуемого раствора, соответствующих пикам Е-изомеров на хроматограмме раствора Е-изомеров;

 *–* сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.





*n*

*i*

*S*

1

Содержание дельта-3-изомеров в процентах (*Х*) от заявленного количества цефуроксима аксетила вычисляют по формуле:

,

100

1









*n*

*i*

*i*

*S*

*S*

*X*

где:

*S* – площадь пиков на хроматограмме испытуемого раствора, соответствующих пикам дельта-3-изомеров на хроматограмме раствора дельта-3-изомеров ;

*–* сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.





*n*

*i*

*S*

1

Содержание любой другой единичной примеси в процентах (*Х*) от заявленного количества цефуроксима аксетила вычисляют по формуле:

,

100

1









*n*

*i*

*ii*

*S*

*S*

*X*

где:

*S* – площадь любого другого дополнительного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

*–* сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.





*n*

*i*

*S*

1

Содержание Е-изомера должно быть не более 1,5 %;

дельта-3-изомера - не более 2,0 %;

любой другой единичной примеси - не более 1,0 % ;

суммы примесей - не более 5,0 %.

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

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

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

Содержание цефуроксима C16H16N4O8S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | **–** | сумма площадей пиков диастереоизомеров А и В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | cумма площадей пиков диастереоизомеров А и В на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца цефуроксима аксетила, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефуроксима аксетила в стандартном образце цефуроксима аксетила , %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цефуроксима в одной таблетке, г; |
|  | *0,8313* | **–** | отношение молекулярной массы цефуроксима к молекулярной массе цефуроксима аксетила. |

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