



УДК 543.068.8

Визуально-колориметрическое и цветометрическое определение цефуроксима

А. В. Маракаева, И. В. Косырева

Маракаева Анастасия Вячеславовна, аспирант кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, marakaeva_anastasiya@mail.ru

Косырева Ирина Владимировна, кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, i_kosyreva@mail.ru

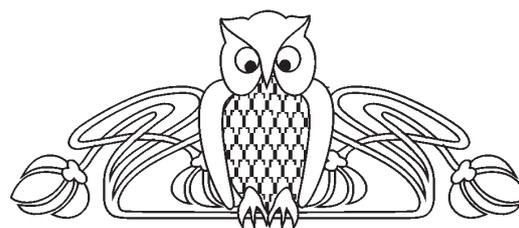
Цефуроксим – цефалоспориновый антибиотик с широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов медицинского назначения. В настоящее время для определения цефуроксима используются спектроскопические, хроматографические, электрохимические методы. В данном исследовании разработаны тест-средства в виде индикаторных бумаг и порошков с иммобилизованным реактивом Феллинга для экспресс-определения цефуроксима. В качестве твердой матрицы для создания тест-средств применяли целлюлозную бумагу и силикагель. Подобраны оптимальные условия проведения реакции на твердой подложке. Получены цветовые шкалы для визуально-колориметрического и цветометрического определения цефуроксима с помощью индикаторных бумаг и порошков. Построены линейные зависимости оптимальных цветовых параметров от концентрации антибиотика. Разработана простая экспрессная методика определения цефуроксима в лекарственных препаратах. Проверку правильности разработанных тест-методик осуществляли методом «введено – найдено» и спектрофотометрическим методом. Содержание цефуроксима, найденное с помощью разработанных тест-средств, соответствует заявленному производителем (S_r не превышает 0,14).

Ключевые слова: тест-определение, индикаторные бумаги, индикаторные порошки, антибиотики, цефуроксим

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-1-16-23>

Введение

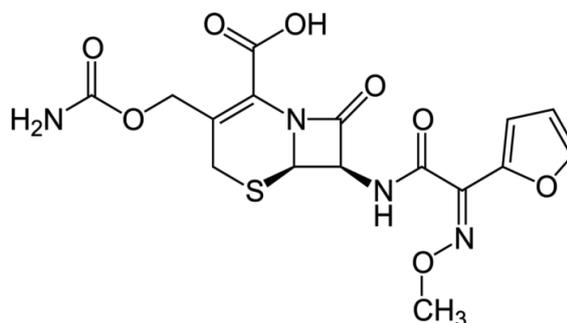
Одна из важных задач современной аналитической химии – разработка эффективных, экспрессных способов определения действующих веществ в лекарственных препаратах [1], для определения которых, согласно российской и зарубежной фармакопее [2, 3], традиционно применяют высокоэффективную жидкостную хроматографию и инфракрасную спектроско-



пию. Однако высокая стоимость оборудования и требования к квалификации оператора ограничивают доступность для внелабораторных исследований.

В связи с этим разработка простых и экспрессных способов определения действующих веществ в лекарственных препаратах является актуальной задачей.

Цефуроксим – цефалоспориновый антибиотик II поколения с широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, прежде всего *H. influenzae* [4]. Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов медицинского назначения [5].



Цефуроксима аксетил представляет собой препарат пролекарства ацетоксиэтилового эфира цефуроксима. После перорального введения цефуроксим аксетил подвергается гидролизу эстеразами в желудочно-кишечном тракте с образованием активного исходного соединения цефуроксима, который выделяется в системный кровоток. Цефуроксима аксетил является эффективным и удобным средством лечения широкого спектра инфекций [6, 7].

В настоящее время для определения цефуроксима используются спектроскопические, хроматографические, электрохимические методы (диапазон определяемых содержаний (ДОС) от 0,05 до 120 мкг/мл (табл. 1), которые в основном требуют дорогостоящего оборудования и реактивов и не применимы для экспрессного внелабораторного контроля.

Методы определения цефуроксима в лекарственных препаратах
Methods for the determination of cefuroxime in drugs

Аналит / Analit	Метод определения / Determination method	Условия определения / Terms of Definition	ДОС / Concentration range	ПрО / LOD	Примечания / Notes	Лит-ра / References
Цефуроксим натрия и/или цефуроксима аксетил	Флуоресценция	Нагревание цефуроксима в течение 60 мин с 1М NaOH при 100 °С. Фосфатный буферный раствор pH 10,5	0,050–1,70 мкг/мл	$1,0 \cdot 10^{-2}$ мкг/мл	Образование флуоресцентного продукта с максимумами возбуждения и испускания при 380 и 436 нм	[8]
	Потенциометрия	В качестве электродно-активных веществ применяли ионные ассоциаты цефуроксима с катионами тетраалкил-аммония	$1 \cdot 10^{-3}$ – $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л	$5 \cdot 10^{-5}$ моль/л	–	[9]
Цефуроксима аксетил и антицефуроксима аксетил	Мицеллярная жидкостная хроматография	Экстракцию проводят на колонке с обращенной фазой XTerra C18 при 50 °С, смесью ацетонитрил – додецилсульфат натрия; pH 2,5	2,0–20,0 мкг/мл	0,5 мкг/мл	В качестве внутреннего стандарта применяли бензойную кислоту	[10]
Цефуроксима аксетил	УФ-спектрофотометрия	Измерение поглощения при λ_{\max} 281 нм, фосфатный буфер pH 7,0	4–28 мкг/мл	1,4 мкг/мл	–	[11]
	УФ-спектрофотометрия	Определение при λ_{\max} 278 нм	0,80–3,60 мкг/мл	–	Относительное стандартное отклонение не более 2%	[12]
	Спектрофотометрия	Измерение поглощения при λ_{\max} 284 нм	5–50 мкг/мл	–	–	[13]
	ВЭЖХ	Цефуроксима аксетил и индапамид (внутренний стандарт) разделяли колонкой с обращенной фазой с использованием подвижной фазы, состоящей из KH_2PO_4 (0,1 М) и ацетонитрила (70:30), pH 4,0. Подвижную фазу прокачивали со скоростью 1,0 мл/мин, а цефуроксима аксетил детектировали при 281 нм	–	$1,35 \cdot 10^{-7}$ моль/л	Среднее время анализа 11 мин	[14]
Цефуроксим натрия	Спектрофотометрия	Измерение поглощения при λ_{\max} 281 нм	5,0 мкг/мл до 2,0 мг/мл	–	–	[15]
	Микробиологические методы: диффузия в агаре/турбидиметрия	Применяли <i>Micrococcus luteus</i> в качестве стандартного микроорганизма	30,0–120,0 мкг/мл	–	–	[15]
	ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрия	Анализ ВЭЖХ проводили с использованием колонки C18 Wat 054275 и подвижной фазы, состоящей из метанола и воды (70 : 30), со скоростью потока 0,8 мл/мин и УФ-детектированием при λ_{\max} 280 нм	5,0–14,0 мкг/мл	–	Определение цефуроксима натрия в инъекционных препаратах	[16]



Цель настоящей работы – разработка тест-средств для определения β -лактамного антибиотика цефуроксима в виде индикаторных бумаг и порошков с иммобилизованным реактивом Фелинга.

Материалы и методы

В работе использовали следующие реагенты и оборудование

Цефуроксим (в виде цефуроксима натрия) – порошок для приготовления раствора для внутривенного введения. Коммерческое название «Зинацеф», фирма-производитель «ГлаксоСмит-Кляйн Мэньюфэкгуринг С.п.А.» (Италия).

Исходный раствор антибиотика с концентрацией 32 мг/мл готовили растворением точной навески препарата в 0,05М NaOH. Рабочие растворы готовили в день проведения эксперимента путем последовательного разбавления исходного.

Раствор реактива Фелинга готовили по методике [17]: 7 г $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 100 мл дистиллированной воды. К этому раствору прибавляли раствор, содержащий 14 г NaOH и 36 г сегнетовой соли в 100 мл воды.

Фильтры обеззоленные «Синяя лента», ТУ 2642-001-13927158-2003, масса золы 1 фильтра 0,00104 г.

Силикагель кусковой массой 10 г промывали дистиллированной водой, далее кипятили в растворе разбавленной соляной кислоты (0,1М), снова промывали дистиллированной водой и сушили при 95–100° С [18].

13-Мегапиксельная камера смартфона Redmi 6A.

Бокс для фотографирования размером 22×23×24 см с двумя полосками светодиодного освещения (5V, 1A).

Полистирольный 96-луночный плоскодонный планшет.

Получение индикаторных бумаг

Для получения индикаторных бумаг фильтр размером 5×5 см погружали на 5 мин в свежеприготовленный раствор реактива Фелинга, высушивали при комнатной температуре. Бумага равномерно окрашивалась в голубой цвет.

Получение индикаторных порошков

Для получения индикаторных порошков свежеприготовленный раствор реактива Фелинга добавляли к очищенному силикагелю массой 10 г, перемешивали 15–20 мин, сливали жидкость и высушивали. Модифицированный силикагель промывали дистиллированной водой до обесцвечивания промывных вод. Порошок силикагеля равномерно окрашивался в голубой цвет.

Цветометрическая обработка

Аналитический сигнал регистрировали камерой смартфона Redmi 6A, для чего тест-средство помещали в бокс и фотографировали. Полученные изображения обрабатывали с помощью программы Adobe Photoshop®. Для этого часть изображения усредняли с помощью фильтра «Average» и определяли интенсивность цветовых параметров моделей RGB. Строили зависимости интенсивности цветовых каналов от концентрации цефуроксима.

Результаты и их обсуждение

Тест-определение цефуроксима с помощью индикаторных бумаг

При проведении *визуально-колориметрического определения* каплю анализируемого раствора цефуроксима наносили на индикаторную бумагу размером 0,5×0,5 см и наблюдали появление зелено-коричневой окраски. ДОС составил 2–64 мг/мл, нижняя граница определяемых содержаний (НГОС) – 2 мг/мл. Полученные тест-средства помещали в бокс и фотографировали. Изображения обрабатывали в программе Adobe Photoshop®. Построены линейные зависимости интенсивности цветовых параметров R, G и B от концентрации (логарифма концентрации) цефуроксима (рис. 1) для *цветометрического определения* цефуроксима. Наилучшие результаты получены для зависимости интенсивность параметра B – логарифм концентрации с коэффициентом регрессии $r^2 = 0,98$ и $\text{tg } \alpha = -74,3$. НГОС составила 2 мг/мл.

Тест-определение цефуроксима с помощью индикаторных порошков

При проведении *визуально-колориметрического определения* индикаторный порошок помещали на дно лунки полистирольного планшета, добавляли каплю анализируемого раствора цефуроксима и наблюдали появление коричнево-зеленой окраски. ДОС составил 2–64 мг/мл, НГОС – 2 мг/мл. Затем индикаторный порошок помещали в бокс, фотографировали. Изображения обрабатывали в программе Adobe Photoshop®. Построены линейные зависимости интенсивности цветовых параметров R, G и B от концентрации (логарифма концентрации) цефуроксима (рис. 2) для *цветометрического определения* цефуроксима. Наилучшие результаты, аналогично индикаторным бумагам, получены для зависимости интенсивность параметра B – логарифм концентрации с коэффициентом регрессии $r^2 = 0,97$ и $\text{tg } \alpha = -101,8$. НГОС составила 1 мг/мл. Чувствительность методики определения цефуроксима с помощью индикаторных порошков выше, чем с помощью индикаторных бумаг.

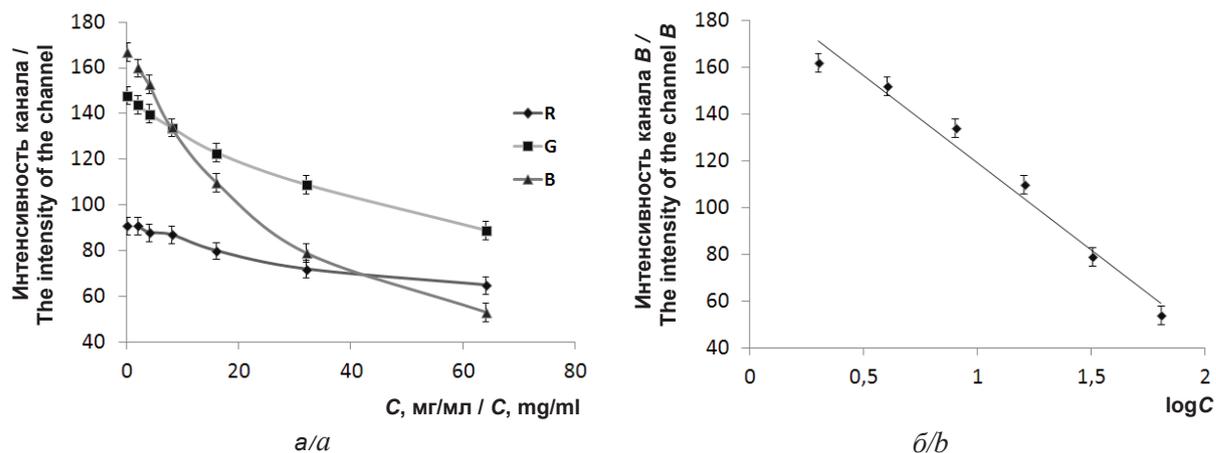


Рис. 1. Зависимость интенсивности цветочных каналов модели RGB от концентрации (а) и логарифма концентрации (б) цефуроксима для индикаторных бумаг
 Fig. 1. The dependence of the color channels intensity of the RGB model on the concentration (a) and the logarithm of cefuroxime concentration (b) for indicator papers

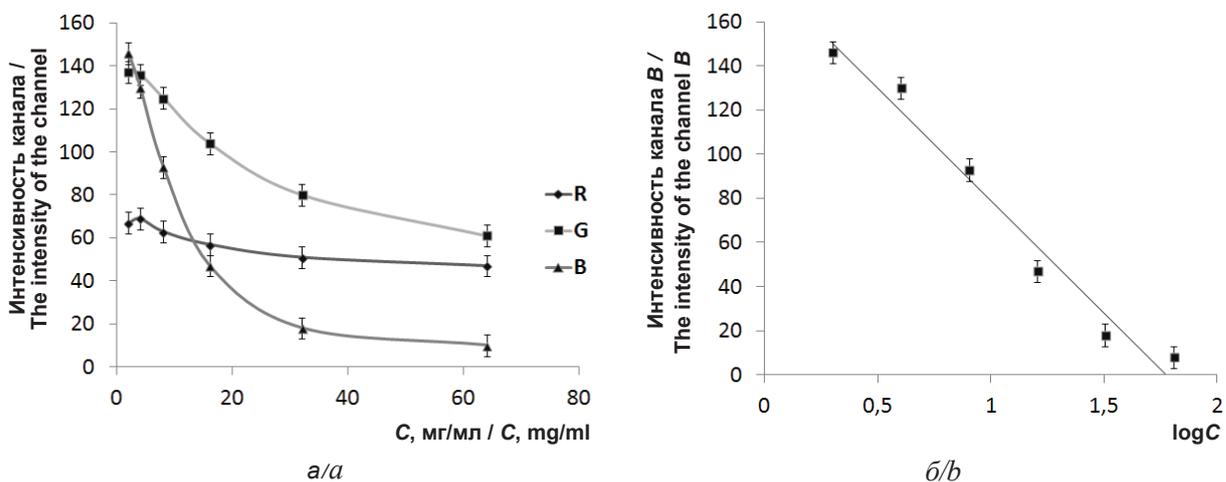


Рис. 2. Зависимость интенсивности цветочных каналов модели RGB от концентрации (а) и логарифма концентрации (б) цефуроксима, мг/мл для индикаторных порошков
 Fig. 2. The dependence of the color channels intensity of the RGB model on the concentration (a) and the logarithm of cefuroxime concentration (b), mg/ml for indicator powders

Оценка визуального предела обнаружения

Оценку визуального предела обнаружения проводили по методике [19]. Для этого установили с помощью группы независимых наблюдателей интервал ненадежности (диапазон концентраций цефуроксима, в котором имелись положительные и отрицательные результаты наблюдений изменения окраски в отличие от контрольной). На рис. 3 представлена зависимость частоты обнаружения (P_c) цефуроксима от его концентрации в интервале ненадежности. При $P_c = 0,99$ получено значение предела обнаружения $C_{\min} = 3,4$ мг/мл для индикаторных бумаг (см. рис. 3, а) и $C_{\min} = 2,9$ мг/мл для индикаторных порошков (см. рис. 3, б).

Далее в узком диапазоне концентраций вблизи искомого значения предела обнаружения (C_{\lim})

готовили цветовую шкалу из 3 тест-образцов и контрольного образца с заданной концентрацией ($C_{\text{зад}}$). По полученной цветовой шкале 15 наблюдателей оценивали содержание цефуроксима (c_i), $n = 3$. Из полученных 45 результатов определений вычисляли предел обнаружения. В табл. 2 представлены полученные результаты определения предела обнаружения цефуроксима с помощью индикаторных бумаг и порошков, а также некоторые метрологические характеристики тест-методик.

Проверку правильности разработанных тест-методик осуществляли методом «введено – найдено» (табл. 3). Как видно из табл. 3, значения относительного стандартного отклонения не превышают 0,10 для индикаторных бумаг и 0,12 для индикаторных порошков.

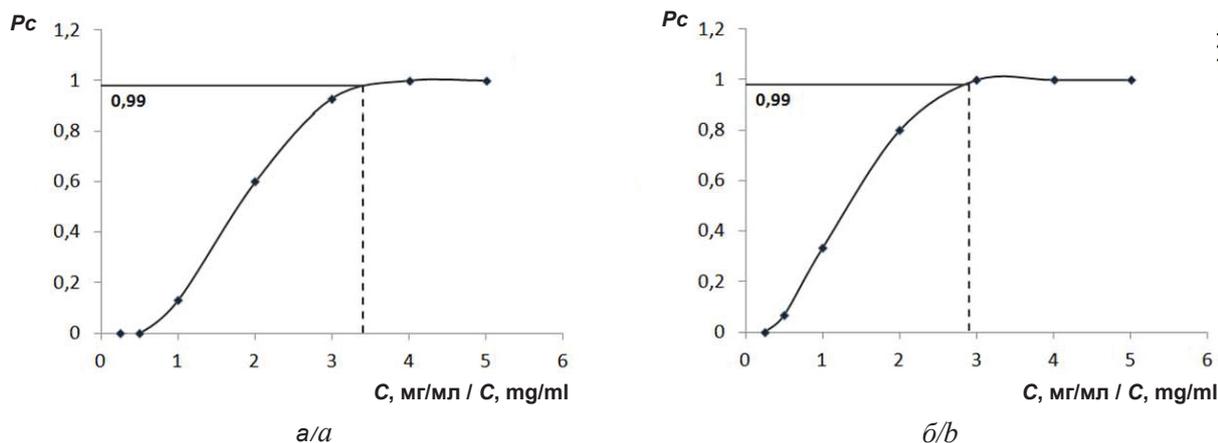


Рис. 3. Зависимость частоты обнаружения цефуроксима от его концентрации (мг/мл) в интервале ненадежности для индикаторных бумаг (а) и индикаторных порошков (б)
 Fig. 3. The dependence of the detection frequency of cefuroxime on its concentration (mg/ml) in the unreliability interval for indicator papers (a) and indicator powders (b)

Таблица 2 / Table 2

Некоторые метрологические характеристики тест-методик ДОС 2–64 мг/мл
Some metrological characteristics of test methods in Detected Content Range, 2–64 mg/ml

Характеристика / Characteristic	Индикаторная бумага / Indicator papers	Индикаторный порошок / Indicator powders
Нижняя граница определяемых содержаний, мг/мл / The lower limit of the determined contents, mg/ml	2	1
Интервал ненадежности, мг/мл / Unreliability interval, mg/ml	1–4	0,5–3
C_{lim} , мг/мл / C_{lim} , mg/ml	3,4	2,9

Таблица 3 / Table 3

Результаты проверки правильности методом «введено – найдено» ($n = 3, P = 0.95$)
Validation results by the introduced-found method ($n = 3, P = 0.95$)

Тест-средство / Test-device	Введено, мг/мл / Added, mg/ml	Найдено, мг/мл / Found, mg/ml	Sr
Индикаторная бумага / Indicator papers	10	10±2	0,10
	25	27±4	0,07
Индикаторный порошок / Indicator powders	10	11±3	0,12
	15	14±3	0,08

Тест-определение цефуроксима в лекарственном препарате

Анализировали препарат «Аксосеф», форма выпуска – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 250 мг (Турция).

При тест-определении содержания цефуроксима навеску препарата растворяли в дистиллированной воде, фильтровали. Каплю анализируемого раствора наносили на индикаторную бумагу либо индикаторный порошок, далее фотографировали и обрабатывали. По градуировочной зависимости определяли содержание цефуроксима. Содержания цефурок-

сима также оценивали спектрофотометрическим методом (рис. 4). Градуировочная зависимость для определения цефуроксима при $\lambda_{max} = 278$ нм представлена на рис. 4, б с коэффициентом регрессии $r^2 = 0,94$.

В табл. 4 представлены результаты определения содержания цефуроксима в лекарственном препарате «Аксосеф» с помощью спектрофотометрического и тест-методов. Содержание цефуроксима соответствует заявленному производителем. Наилучший результат для тест-средств по величине относительного стандартного отклонения получен для индикаторных порошков ($Sr = 0,07$).

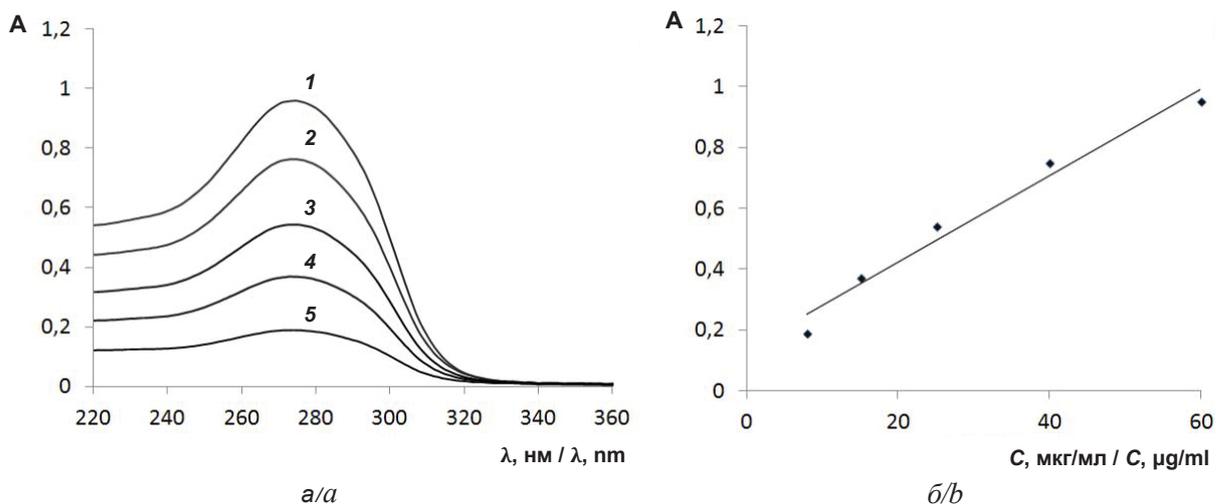


Рис. 4. Спектры поглощения свежеприготовленных водных растворов цефуроксима при различных концентрациях (а), мкг/мл: 1 – 60; 2 – 40; 3 – 25; 4 – 15; 5 – 8; зависимость оптической плотности от концентрации цефуроксима при λ_{\max} 278 нм (б), мкг/мл

Fig. 4. Absorption spectra of freshly prepared aqueous solutions of cefuroxime at various concentrations (a), µg/ml: 1 – 60; 2 – 40; 3 – 25; 4 – 15; 5 – 8; dependence of the optical density on the concentration of cefuroxime λ_{\max} 278 nm (b), µg/ml

Таблица 4 / Table 4

Определение содержания цефуроксима в лекарственном препарате «Аксосеф» (n = 3, P = 0.95), заявлено 250 мг
Determination of cefuroxime in the drug “Aksosef” (n = 3, P = 0.95), stated 250 mg

Метод определения / Determination method		Найдено, мг / Found, mg	Sr
Тест-метод (цветометрия) / Test method (colorimetry)	Индикаторная бумага / Indicator papers	235 ± 55	0,14
	Индикаторный порошок / Indicator powders	243 ± 42	0,07
Спектрофотометрия / Spectrophotometry		232 ± 19	0,03

Таким образом, полученные индикаторные бумаги и порошки с иммобилизованным реактивом Фелинга могут быть применены для экспресс-определения содержания цефуроксима в лекарственных препаратах.

Список литературы

- Арзамасцев А. П. Фармацевтическая химия. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 640 с.
- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). URL: <http://online.edqm.eu/entry.htm> (дата обращения: 18.08.2014).
- Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. М. : ФЭМБ, 2015. Т. 1. С. 724–910.
- Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. М. : Наука, 2004. 524 с.
- Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 г.». URL: <http://static.government.ru/media/files/A5dTKAhmBi3JmTIgzDSOKC7G6VwDShxi.pdf> (дата обращения: 10.03.2020).

- Страчунский Л. С., Каманин Е. И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6, № 11. С. 684–693.
- Зубков М. Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей // Рус. мед. журн. 2009. № 2. С. 123–130.
- Murillo J. A., Lemus J. M., Garcia L. F. Spectrofluorimetric analysis of cefuroxime in pharmaceutical dosage forms // J. of Pharm. and Biomed. Analysis. 1994. Vol. 12, № 7. P. 875–881. DOI: 10.1016/0731-7085(94)E0018-V
- Кулапина О. И., Михайлова М. С., Кулапина Е. Г. Ионнометрическое определение цефуроксима и цефуроксим аксетила в биологических и лекарственных средах // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2013. Т. 13, вып. 3. С. 40–45.
- Zivanovic L., Ivanovic I., Solomun L., Zecevic M. Stability testing of cefuroxime in tablets by micellar liquid chromatography // Chromatographia. 2004. Vol. 60, № 1. P. S61–S66. DOI: 10.1365/s10337-004-0237-5
- Shelke S., Dongre S., Rathi A., Dhamecha D., Maria S., Dehghan M. H. G. Development and validation of UV spectrophotometric method of Cefuroxime Axetil in bulk and pharmaceutical formulation // Asian J. Res. in Chem. 2009. Vol. 2, № 2. P. 222.



12. Amir S. B., Hossain M. A., Mazid M. A. Development and validation of UV spectrophotometric method for the determination of cefuroxime axetil in bulk and pharmaceutical formulation // J. of Sci. Res. 2014. Vol. 6, № 1. P. 133–141. DOI: 10.3329/jsr.v6i1.14879
13. Ingale P. L., Dalvi S. D., Jadav D. D., Gudi S. V., Patil L. D., Kadam Y. A. Simultaneous estimation of cefuroxime axetil and potassium clavulanate-analytical method development and validation // Der Pharma Chemica. 2013. Vol. 5, № 5. P. 35–39.
14. Can N. Ö., Altiocka G., Aboul-Enein H. Y. Determination of cefuroxime axetil in tablets and biological fluids using liquid chromatography and flow injection analysis // Analytica Chimica Acta. 2006. Vol. 576, № 2. P. 246–252. DOI: 10.1016/j.aca.2006.06.007
15. Vieira D. C. M., Salgado H. É. R. N. Quantitative methods for the identification of cefuroxime sodium // Advances in Analytical Chemistry. 2012. Vol. 2, № 5. P. 67–73. DOI: 10.5923.j.aac.20120205.04.html
16. Vieira D. C. M., Salgado H. R. N. Comparison of HPLC and UV spectrophotometric methods for the determination of cefuroxime sodium in pharmaceutical products // J. of Chromatogr. Sci. 2011. Vol. 49, № 7. P. 508–511. DOI: 10.1093/chrsoci/49.7.508
17. Feigl F. Spot Tests in Organic Analysis. N.Y. : Elsevier Publishing Company, 1960. 675 p.
18. Лисичкин Г. В. Модифицированные кремнеземы в сорбции, катализе и хроматографии. М. : Химия, 1986. 248 с.
19. Решетняк Е. А., Никитина Н. А., Логинова Л. П., Островская В. М. Предел обнаружения в тест-методах анализа с визуальной индикацией. Влияющие факторы // Журн. аналит. химии. 2005. Т. 60, № 10. С. 1102–1109.

Образец для цитирования:

Маракаева А. В., Косырева И. В. Визуально-колориметрическое и цветометрическое определение цефуроксима // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2020. Т. 20, вып. 1. С. 16–23. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-1-16-23>

Visual Colorimetric and Colorimetric Determination of Cefuroxime

A. V. Marakaeva, I. V. Kosyрева

Anastasia V. Marakaeva, <https://orcid.org/0000-0002-1378-6861>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, marakaeva_anastasiya@mail.ru

Irina V. Kosyрева, <https://orcid.org/0000-0002-7607-2292>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, i_kosyрева@mail.ru

Cefuroxime is a cephalosporin antibiotic with a wide spectrum of antibacterial activity for gram-positive and gram-negative microorganisms. It is in the list of vital and essential drugs for medical use. Currently, spectroscopic, chromatographic, electrochemical methods are used to determine cefuroxime. In current study we developed test agents in the form of indicator papers and powders with an immobilized Fehling reagent for the rapid determination of cefuroxime. Cellulose paper and silica gel were used as a solid matrix to create testing means. The optimal conditions for carrying out the reaction on a solid substrate were selected. Color scales are obtained for visual-colorimetric and colorimetric determination of cefuroxime using indicator papers and powders. Linear dependences of optimal color parameters on antibiotic concentration were constructed. A simple, rapid method for the determination of cefuroxime in drugs was developed. Validation of the developed test methods was carried out by the method of “introduced-found” and the spectrophotometric method. The content of cefuroxime, found using the developed test tools, corresponded to the declared one by the manufacturer (Sr does not exceed 0.14).

Keywords: determination test, indicator papers, indicator powders, antibiotics, cefuroxime.

References

1. Arzamascev A. P. *Farmaceuticheskaya himiya* [Pharmaceutical chemistry]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2004. 640 p. (in Russian).
2. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). Available at: <http://online.edqm.eu/entry.htm> (accessed 18 August 2014).
3. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. 13 ed. Moscow, Federal Electronic Medical Library, 2015, vol. 1, pp. 724–910 (in Russian).
4. Egorov N. S. *Osnovy ucheniya ob antibiotikakh* [The basics of the doctrine of antibiotics]. Moscow, Nauka Publ., 2004. 524 p.
5. *Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 23 oktyabrya 2017 g. № 2323-r «Ob utverzhdenii perechnya zhiznenno neobhodimykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov na 2018 g.»* [Decree of the Government of the Russian Federation of October 23, 2017 No. 2323-r “On approval of the list of vital and essential medicines for 2018”]. Available at: <http://static.government.ru/media/files/A5dTKAhmBi3JmTIgzDSOKC7G6VwDShxi.pdf> (accessed 10 March 2020) (in Russian).
6. Strachunskiy L. S., Kamanin E. I. Antibacterial therapy of infections in otorhinolaryngology. *Russian Medical Journal*, 1998, vol. 6, no. 11, pp. 684–693 (in Russian).
7. Zubkov M. N. The algorithm for the treatment of acute and chronic infections of the upper and lower respiratory tract. *Russian Medical Journal*, 2009, no. 2, pp. 123–130 (in Russian).
8. Murillo J. A., Lemus J. M., Garcia L. F. Spectrofluorimetric Analysis of Cefuroxime in Pharmaceutical Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1994, vol. 12, no. 7, pp. 875–881. DOI: 10.1016/0731-7085(94)E0018-V



9. Kulapina O. I., Mikhailova M. S., Kulapina E. G. Ionometric Determination of Cefuroxime and Cefuroxime Axetil in Biological and Medical Treatment. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2013, vol. 13, iss. 3, pp. 40–45 (in Russian).
10. Zivanovic L., Ivanovic I., Solomun L., Zecevic M. Stability Testing of Cefuroxime in Tablets by Micellar Liquid Chromatography. *Chromatographia*, 2004, vol. 60, no. 1, pp. S61–S66. DOI: 10.1365/s10337-004-0237-5
11. Shelke S., Dongre S., Rathi A., Dhamecha D., Maria S., Dehghan M. H. G. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method of Cefuroxime Axetil in Bulk and Pharmaceutical Formulation. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 2009, vol. 2, no. 2, p. 222.
12. Amir S. B., Hossain M. A., Mazid M. A. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for the Determination of Cefuroxime Axetil in Bulk and Pharmaceutical Formulation. *Journal of Scientific Research*, 2014, vol. 6, no. 1, pp. 133–141. DOI: 10.3329/jsr.v6i1.14879
13. Ingale P. L., Dalvi S. D., Jadav D. D., Gudi S. V., Patil L. D., Kadam Y. A. Simultaneous Estimation of Cefuroxime Axetil and Potassium Clavulanate-Analytical Method Development and Validation. *Der Pharma Chemica*, 2013, vol. 5, no. 5, pp. 35–39.
14. Can N. Ö., Altiocka G., Aboul-Enein H. Y. Determination of Cefuroxime Axetil in Tablets and Biological Fluids Using Liquid Chromatography and Flow Injection Analysis. *Analytica Chimica Acta*, 2006, vol. 576, no. 2, pp. 246–252. DOI: 10.1016/j.aca.2006.06.007
15. Vieira D. C. M., Salgado H. É. R. N. Quantitative Methods for the Identification of Cefuroxime Sodium. *Advances in Analytical Chemistry*, 2012, vol. 2, no. 5, pp. 67–73. DOI: 10.5923.j.aac.20120205.04.html
16. Vieira D. C. M., Salgado H. R. N. Comparison of HPLC and UV Spectrophotometric Methods for The Determination of Cefuroxime Sodium in Pharmaceutical Products. *Journal of Chromatographic Science*, 2011, vol. 49, no. 7, pp. 508–511. DOI: 10.1093/chrscl/49.7.508
17. Feigl F. *Spot Tests in Organic Analysis*. New York, Elsevier Publishing Company, 1960. 675 p.
18. Lisichkin G. V. *Modifitsirovannyye kremnezemy v sorbtsii, katalize i khromatografii* [Modified silicas in sorption, catalysis and chromatography]. Moscow, Khimiya Publ., 1986. 248 p. (in Russian).
19. Reshetnyak E. A., Nikitina N. A., Loginova L. P., Ostrovskaya V. M. Limit of detection in test methods of analysis with visual indication: Affecting factors. *Journal of Analytical Chemistry*, 2005, vol. 60, no. 10, pp. 1102–1109 (in Russian).

Cite this article as:

Marakaeva A. V., Kosyreva I. V. Visual Colorimetric and Colorimetric Determination of Cefuroxime. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2020, vol. 20, iss. 1, pp. 16–23 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-1-16-23>