МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Повидон** |  | **ФС** |
| **Повидон** |  |  |
| **Povidonum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

α-Гидро-ω-гидрополи[1-(2-оксопирролидин-1-ил)этилен]



|  |  |
| --- | --- |
| C6nH9n+2NnOn |  |
| (С6Н9NO)n |  |

Содержит не менее 11,5 % и не более 12,8 % азота в пересчёте на безводное вещество.

**Описание.** Белый или желтовато-белый аморфный порошок.

\*Гигроскопичен.

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

**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 повидона.

Предварительно высушивают субстанцию при 105 °С в течение 6 часов.

*2. Качественная реакция*

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

К 0,4 мл раствора А прибавляют 10 мл воды, 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и 2 мл калия дихромата раствор 10,6 %; должен образоваться оранжево-жёлтый осадок.

## *3. Качественная реакция.* К 1 мл раствора А (раствор, полученный в испытании «Подлинность.  2. Качественная реакция»), прибавляют 0,2 мл диметиламинобензальдегида спиртового раствора и 0,1 мл серной кислоты концентрированной; раствор должен приобрести розовое окрашивание.

*4. Качественная реакция.* К 0,1 мл раствора А **(**раствор, полученный в испытании «Подлинность**.**  2**.** Качественная реакция**»**), прибавляют 5 мл воды и 0,2 мл йода раствор 0,05 М; должно образоваться красное окрашивание.

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора» должен выдерживать сравнение с эталоном 6 любого подходящего цвета (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 3,0 до 5,0 при значении константы Фикентчера не более 30. От 4,0 до 7,0 при значении константы Фикентчера более 30 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Вязкость, выраженная константой Фикентчера.** Для повидона, имеющего установленное значение 18 или менее, используют раствор с концентрацией 50 г/л. Для повидона, имеющего значение от 18 и до 95, используют раствор с концентрацией 10 г/л. Для повидона, имеющего значение более 95, используют раствор с концентрацией 1,0 г/л.

Раствор оставляют на 1 час и определяют вязкость при температуре 25 °С, использую вискозиметр № 1, минимальное время потока 100 с.

Рассчитывают значение К по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *c* | − | концентрация испытуемого раствора, г на 100 мл; |
|  | *vrel* | − | кинематическая вязкость раствора относительно вязкости воды. |

Значение К для повидона, имеющего установленное значение К 15и менее, составляет 85,0 - 115,0%.

Значение К для повидона, имеющего установленное значение К более 15, составляет 90 %.

**Альдегиды.** Не более 0,05 %. Определение проводят методом спектрофотометрии(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 г безводной субстанции, растворяют в буферным (фосфатным) раствором рН 9,0 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор нагревают при 60 °С в течение 1 часа, охлаждают до комнатной температуры.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,140 г ацетальдегида-аммония тримера тригидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным (фосфатным) раствором рН 9,0 до метки.

В три мерных стакана отдельно помещают по 0,5 мл испытуемого раствора, стандартного раствора и воды. В каждый стакан добавляют 2,5 мл буферного (фосфатного) раствора рН 9,0 и 0,2 мл никотинамидадениндинуклеотида раствора 0,4 %, перемешивают и плотно закрывают. Выдерживают температуре 22 °С в течение 2-3 мин.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 340 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду.

В каждую кювету прибавляют 0,05 мл альдегиддегидрогеназы раствора, перемешивают и плотно закрывают. Настаивают при температуре 22 °С в течение 5 мин. Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 340 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *At*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора без добавления альдегиддегидрогеназы; |
|  | *At*2 | − | оптическая плотность испытуемого раствора после добавления альдегиддегидрогеназы; |
|  | *As*1 | − | оптическая плотность стандартного раствора без добавления альдегиддегидрогеназы; |
|  | *As*2 | − | оптическая плотность стандартного раствора после добавления альдегиддегидрогеназы; |
|  | *Ab*1 | − | оптическая плотность воды без добавления альдегиддегидрогеназы; |
|  | *Ab*2 | − | оптическая плотность воды после добавления альдегиддегидрогеназы; |
|  | *a* | − | навеска субстанции безводной, г; |
|  | *C* | − | концентрация ацетальдегида в стандартном растворе, рассчитанная по массе ацетальдегида-аммония тримера тригидрата с коэффициентом 0,72, мг/мл. |

**Пероксиды.** Не более 0,04 %. Определение проводят методом спектрофотометрии(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мг безводной субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В коническую колбу вместимостью 50 мл добавляют 25,0 мл полученного раствора, прибавляют 2,0 мл титана(III) хлорид—серной кислоты реактив, настаивают в течение 30 мин.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 405 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения смесь 25 мл испытуемого раствора и 2,0 мл серной кислоты разведённой 13 %.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0,35.

**Муравьиная кислота.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 500 мл воды, 5 мл хлорной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 г безводной субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 Заполняют колонку с внутренним диаметром 8 мм и длиной 20 мм суспензией ионообменной смолы сильнокислотной и выдерживают в воде. Наносят на колонку 5 мл воды и регулируют скорость потока до 20 капель/мин. Когда уровень воды опустится до верха ионообменной смолы, на колонку наносят испытуемый раствор. После элюирования 2 мл раствора, собирают 1,5 мл раствора и используют в качестве испытуемого раствора.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г безводной субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, ионообменная смола сильнокислотная для хроматографии, 5-10 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 11 мин. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика муравьиной кислоты должно быть не более 2,0 % (6 определений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика муравьиной кислоты не должна более чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

**Гидразин.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Салицилового альдегида азина раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г салицилового альдегида азина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—метанол 1:2.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 2,5 г безводной субстанции в 25 мл воды, прибавляют 0,5 мл салицилового альдегида раствора, смешивают и нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 15 мин. Охлаждают, прибавляют 2,0 мл толуола, встряхивают в течение 2 мин и центрифугируют, охлаждают до комнатной температуры. Используют верхний слой.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 90 мг салицилового альдегида азина, растворяют в толуоле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора толуолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мг) и раствора сравнения (0,09 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

Зона адсорбции салицилового альдегида на хроматограмме испытуемого раствора по положению, и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,001%).

**1-Винилпирролидин-2-он.** Не более 0,001 %.Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,25 г безводной субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг 1-винилпирролидин-2-она, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг 1-винилпирролидин-2-она и 0,5 г винилацетата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 100 × 4,0 мм; **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм;** |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Винилацетат – 1 (около 14 мин); 1-винилпирролидин-2-он – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками 1-винилпирролидин-2-она и винилацетата должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика 1-винилпирролидин-2-она должно быть не более 2,0 % (6 определений);

Содержание 1-винилпирролидин-2-она в субстанции в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика 1-винилпирролидин-2-она на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика 1-винилпирролидин-2-она на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска 1-винилпирролидин-2-она, мг;  |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в 1-винилпирролидин-2-оне, % |

**2-Пирролидон.** Не более 3,0 %.Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—вода 50:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г безводной субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,15 г 2-пирролидон, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 100 × 4,0 мм; **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм;** |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* 2-Пирролидон – около 7 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика 2-пирролидон должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 2-пирролидона, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание 2-пирролидона в субстанции в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика 2-пирролидона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика 2-пирролидона на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | **–** | навеска 2-пирролидона, мг; |
|  | *Р* | **–** | содержание основного вещества в 2-пирролидоне, % |

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

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*\*Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 30 мг активного вещества в 0,5 мл раствора натрия хлорида 0,9% для инъекций на мышь, внутривенно, время введения 30 секунд. Срок наблюдения 72 ч.

**\*\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** (ОФС «Определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля. Метод 1»). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

Хранение. В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.