МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Повидон** |  | **ФС.2.1.0619** |
| **Повидон** |  |  |
| **Povidonum** |  | **Взамен ФС 42-1194-98** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C6nH9n+2NnOn |  |
| [9003-39-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца повидона.

Субстанцию предварительно высушивают при температуре 105 °С в течение 6 ч.

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

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

## *3. Качественная реакция.* К 1 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Подлинность. 2. Качественная реакция», прибавляют 0,2 мл диметиламинобензальдегида спиртового раствора и 0,1 мл серной кислоты концентрированной; раствор должен окраситься в розовый цвет.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

Раствор оставляют на 1 ч и определяют вязкость при температуре 25 °С, используют вискозиметр стеклянный капиллярный ВПЖ-1 (ОФС «Вязкость»), минимальное время потока 100 с.

Рассчитывают значение по формуле:

,

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

Значение *К* для субстанции, имеющего установленное значение *К* 15 и менее, должно составлять 85,0–115,0 % от заявленного значения.

Значение *К* для субстанции, имеющей установленное значение *К* более 15, должно составлять 90,0–108,0% от заявленного значения.

Прозрачность раствора. Растворяют маленькими порциями 1,0 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида при перемешивании на магнитной мешалке. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B6, BY6 или R6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН раствора.** 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).

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску, эквивалентную 1,0 г безводной субстанции, растворяют в 50 мл буферного (фосфатного) раствора рН 9,0 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Колбу закрывают пробкой, нагревают при 60 °С в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,140 г ацетальдегида-аммония тримера тригидрата, растворяют в 10 мл воды 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 отдельные спектрофотометрические кюветы с толщиной слоя 1 см помещают по 0,5 мл испытуемого раствора, стандартного раствора и воды. В каждую кювету прибавляют 2,5 мл буферного (фосфатного) раствора рН 9,0 и 0,2 мл никотинамидадениндинуклеотида раствора 0,4 %, перемешивают и плотно закрывают. Выдерживают при температуре 22±2 °С в течение 2–3 мин.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 340 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения воду.

В каждую кювету прибавляют 0,05 мл альдегиддегидрогеназы раствора, перемешивают, плотно закрывают и выдерживают при температуре 22±2 °С в течение 5 мин. Повторно измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 340 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, 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 % в пересчёте на перекись водорода. Определение проводят методом спектрофотометрии(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 405 нм в кювете с толщиной слоя 1 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).* Хлорная кислота—вода 1:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску, эквивалентную 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 катионообменной смолы сильной (протонированной формы) и хранят постоянно погружённой в воду. 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 муравьиной кислоты безводной, растворяют в 50 мл воды 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, катионообменная смола сильная (протонированная форма), 9 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 11 мин. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Муравьиная кислота – 1 (около 8 мин).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) муравьиной кислоты должен быть не менее 0,5 и не более 1,5;

-*относительное стандартное отклонение* площади пика муравьиной кислоты должно быть не более 2,0 % (6 введений);

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику муравьиной кислоты, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

*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»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного F254.

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

*Испытуемый раствор.* Растворяют точную навеску, эквивалентную 2,5 г безводной субстанции в 25 мл воды, прибавляют 0,5 мл салицилового альдегида азина 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, центрифугируют и охлаждают до комнатной температуры. Используют верхний слой супернатанта.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 90 мг салицилового альдегида азина, растворяют в 50 мл толуола 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 пройдёт 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 0,0001 %).

**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 точную навеску, эквивалентную 0,25 г безводной субстанции, растворяют в 5 мл 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 50 мл 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 ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём 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 50 мл метанола 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 октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;** |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии**, 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.

После каждого введения испытуемого раствора выдерживают колонку около 2 мин и промывают предколонку пропусканием ПФ через колонку в обратном направлении в течение 30 мин при той же скорости потока, которая указана в хроматографических условиях.

*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 введений);

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 1-винилпирролидин-2-она 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 точную навеску, эквивалентную 0,5 г безводной субстанции, растворяют в 50 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,15 г 2-пирролидона, растворяют в 50 мл 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 октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;** |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии**, 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.

После каждого введения испытуемого раствора выдерживают колонку около 2 мин и промывают предколонку пропусканием ПФ через колонку в обратном направлении в течение 30 мин при той же скорости потока, которая указана в хроматографических условиях.

*Относительное время удерживания соединений.* 2-Пирролидон – 1 (около 7 мин).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

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

*- 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 () 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 2-пирролидона в 2-пирролидоне, %. |

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 субстанции в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % для инъекций на мышь, внутривенно, время введения 30 с. 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

Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля» (метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции.

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке.

\*Приводится для информации.

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