**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Определение плотности ОФС**

**полимерных материалов Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает методы определения плотности полимерных материалов, используемых для производства упаковки для фармацевтического применения, и распространяется на полимерные упаковочные материалы в виде листов, пластин, трубок, пленок, гранул, порошков, хлопьев и т.п., а также упаковки и элементов упаковки для фармацевтического применения из полимерных материалов.

Определение плотности необходимо для исследования физических или химических изменений структуры полимерных материалов, для определения степени кристалличности полимеров, для определения количества добавок и т.д. В течение срока хранения и под воздействием факторов внешней среды, особенно воздействия температуры, плотность полимерных материалов может изменяться.

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяется на определение плотности пористых, ячеистых полимерных материалов.

Определение показателей «Плотность», «Относительная плотность» и методы определения плотности жидкостей, газов, твердых жиров и воска регламентированы ОФС «Плотность». Методы определения плотности твердых веществ указаны в ОФС «Плотность твердых веществ».

Характеристика полимерных материалов, наиболее часто используемых для производства упаковки для фармацевтического применения, приведена в ОФС «Упаковка для фармацевтического применения из полимерных материалов».

*Подготовка образцов.* Из полимерных материалов в виде листов, пластин, пленок и других полуфабрикатов, готовой упаковки или элементов упаковки вырезают образцы для испытания, избегая при этом давлений, способных вызвать деформацию материала с изменением его плотности. Образцы должны иметь гладкую, ровную поверхность, без вздутий, сколов, неровностей, надрезов, царапин, трещин и других видимых невооруженным глазом дефектов. Если не указано другое в нормативной документации, рекомендуемые размеры образца: объем около 1см3 , масса от 1,0 до 5,0 г.

Полимерные материалы в виде гранул, хлопьев и/или порошков подвергаются испытанию без подготовки.

В установленных случаях исследуемые образцы полимерных материалов могут быть высушены при определенных условиях или выдержаны при определенной влажности и т.д.

*Рабочие жидкости* *(гидростатирующие, иммерсионные, жидкости для погружения)*, используемые в методах определения плотности полимерных материалов, должны хорошо смачивать образцы материалов, не должны растворять, пропитывать и/или вступать с образцами в реакцию, не должны улетучиваться во время определения. При плохом смачивании образца в жидкость можно ввести не более 0,1 % смачивающих и/или обезжиривающих веществ. При отсутствии подходящей жидкости образцы покрывают слоем парафина известной плотности, что потом учитывают при расчесте плотности.

Если плотность полимерного материала более 1 г/см3 (поливинилхлорид, полиэтилентерефталат, полистирол и др.), то в качестве рабочей жидкости, как правило, используют воду. Если плотность полимерного материала менее и/или равна 1 г/см3 (полиэтилен, полипропилен и другие полиолефины), то в качестве рабочей жидкости может быть использована смесь этилового спирта и воды.

Плотность рабочей жидкости, используемой в методах анализа настоящей общей фармакопейной статьи, определяют в соответствии с ОФС «Плотность» с точностью до ±0,001 г/см3(ρж).

Испытания по определению плотности полимерных материалов проводят, как правило, при температуре +23±2 °С или +27±2 °С.

***1. Метод погружения*** (метод гидростатического взвешивания, определение плотности по вытесненному объему жидкости).

Применяют для определения плотности полимерных материалов, образцы которых могут быть в любой, свободной от пустот форме. Метод не используют для определения полимерных материалов в виде порошка, хлопьев. Образцы должны быть удобного размера, чтобы обеспечить достаточный зазор между образцом и погружным сосудом. Метод обеспечивает точность измерения плотности до 0,1 %.

Сущность метода заключается в сравнении масс одинаковых объемов полимерного материала и рабочей жидкости, плотность которой известна.

При взвешивании на аналитических весах необходимо выполнить следующие приготовления. Для погружения образца полимерного материала подбирают стакан подходящего размера (далее – погружной стакан) и наполняют его рабочей жидкостью, затем стакан помещают на подставку, установленную над левой чашкой аналитических двухчашечных коромысловых весов на достаточной высоте для свободного перемещения чашки при взвешивании. В случае одночашечных аналитических весов, погружной стакан также должен быть установлен на подставку.

Для обеспечения полного погружения образца в рабочую жидкость или в случае, если плотность образца полимерного материала меньше плотности рабочей жидкости, можно использовать груз, массой примерно на 20 % больше массы образца. Груз должен иметь правильную форму, гладкую поверхность и плотность вещества груза должна быть не менее 7,0 г/см3.

Определяют массу образца полимерного материала с точностью до 0,0001 г, взвешивая на аналитических весах на воздухе *(m1).*

С помощью проволоки-подвески из гибкого, стойкого к коррозии материала, диаметром 0,04-0,06 мм, испытуемый образец подвешивают к коромыслу весов. Если предполагаемая плотность образца менее 1 г/см3 и в жидкости он будет всплывать, то к подвеске подвешивают дополнительный груз. Образец с грузом опускают в погружной стакан с рабочей жидкостью до полного его погружения, не касаясь стенок и дна стакана, удаляя прилипшие к образцу пузырьки воздуха тонкой проволокой. Определяют массу образца полимерного материала с подвеской и грузом в рабочей жидкости, взвешивая на аналитических весах с точностью до 0,0001 г *(m2).* Для сведения к минимуму поглощения образцом рабочей жидкости, продолжительность нахождения образца в рабочей жидкости рекомендуется ограничивать.

Образец снимают с подвески. Подвеску с грузом, если он применялся, опускают в погружной стакан с рабочей жидкостью, не касаясь стенок и дна стакана, на ту же глубину, которая использовалась на предыдущем этапе, определяют массу подвески с грузом в рабочей жидкости, взвешивая на аналитических весах с точностью до 0,0001 г *(m3).*

Плотность испытуемого образца полимерного материала ρ (г/см3) вычисляют по формуле:

ρ = **·** ρж,

где: *m1* – масса образца полимерного материала на воздухе, г;

*m2* – масса образца полимерного материала с подвеской и грузом в рабочей жидкости, г;

*m3* – масса подвески с грузом в рабочей жидкости, г;

ρж – плотность рабочей жидкости в соответствии с ОФС «Плотность».

За результат испытания принимают среднее арифметическое трех параллельных определений, допустимые расхождения между которыми не должны быть более 0,0005 г/см3, если нет других указаний в фармакопейной статье и/или нормативной документации.

*Примечание.* Взвешивание образца на воздухе и в рабочей жидкости можно проводить с использованием специальных аналитических весов для гидростатического взвешивания, имеющих как правило, возможность автоматического вычисления плотности. Также можно использовать аналитические весы, оснащенные дополнительным устройством для проведения метода гидростатического взвешивания.

***2. Метод жидкостного пикнометра*** (пикнометрический метод)

Применяют для определения плотности полимерных материалов, представляющих собой гранулы, порошки, хлопья и т.п. Образцы подвергаются испытанию в том виде, в котором они получены. Метод обеспечивает точность измерения плотности до 0,05 %.

Сущность метода заключается в сравнении масс одинаковых объемов полимерного материала и рабочей жидкости, плотность которой известна.

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Плотность», метод 1, с использованием подготовленного к испытанию пикнометра с боковой капиллярной трубкой, имеющего необходимый размер горловины (необходимый диаметр шлифа).

Определяют массу чистого сухого, пустого пикнометра (*m4)*, взвешивая его с точностью до 0,0002 г, в него помещают образец полимерного материала и определяют массу пикнометра с образцом (*m5).* Пикнометр с образцом заполняют рабочей жидкостью так, чтобы она покрывала образец, удаляют воздух, поместив пикнометр в вакуумный эксикатор, присоединенный к вакуум-насосу. После вакуумирования пикнометр с рабочей жидкостью и образцом помещают в термостат, выдерживают в течение 30 мин при соответствующей температуре, доводят рабочей жидкостью до метки, вытирают пикнометр снаружи и взвешивают, определяя массу пикнометра с рабочей жидкостью и образцом (*m6).*

Плотность испытуемого образца полимерного материала ρ (г/см3) вычисляют по формуле:

ρ = **·** ρж,

где *m4* – масса пикнометра, г;

*m5* – масса пикнометра с образцом полимерного материала в воздухе, г;

*m6*– масса пикнометра с образцом полимерного материала в рабочей жидкости, г;

ρж – плотность рабочей жидкости в соответствии с ОФС «Плотность».

За результат испытания принимают среднее арифметическое трех параллельных определений, допустимые расхождения между которыми не должны быть более 0,0002 г/см3, если нет других указаний в фармакопейной статье и/или нормативной документации.

***3. Метод титрования*** *(флотационный метод)*

Применяют для определения плотности полимерных материалов, преимущественно полиолефинов плотностью менее 1 г/см3, представляющих собой гранулы или формованные упаковочные материалы.

Сущность метода заключается в сравнении плотности образца полимерного материала с плотностью рабочей жидкости в момент перехода образца во взвешенное состояние.

Из полимерных материалов в виде пластин, листов, пленок, готовых упаковок и т.п. вырезают несколько образцов (кусочков) для испытания; гранулы используют без подготовки.

Для проведения испытания требуются две рабочие смешиваемые жидкости различной плотности. Одна жидкость должна иметь плотность немного ниже плотности испытуемого материала (далее – менее плотная жидкость), а плотность другой жидкости должна быть выше, чем плотность испытуемого материала (далее – более плотная жидкость).

Образцы помещают в емкость с менее плотной жидкостью, образцы опускаются на дно емкости. При постоянном размешивании содержимого емкости, из бюретки по каплям прибавляют более плотную жидкость, то есть, титруют, до тех пор, пока падающие вначале на дно образцы остаются взвешенными в смеси жидкостей в течение 1 мин. Плотность полученной смеси двух рабочих жидкостей в момент перехода испытуемого образца во взвешенное состояние, соответствует плотности испытуемого образца и определяется с помощью пикнометра в соответствии с ОФС «Плотность», метод 1.

Для определения плотности полиолефинов плотностью менее 1 г/см3 методом титрования(флотационным методом) в качестве одной из рабочих жидкостей используют водный раствор этилового спирта, плотность которого составляет 0,9100 г/см3. Раствор готовят смешиванием 1000 мл спирта этилового 96,2 %, 629 мл воды и 2,5 мл смачивающей жидкости. В соответствии с ОФС «Плотность», метод 1, определяют плотность приготовленной рабочей жидкости не менее двух раз двумя пикнометрами. Второй рабочей жидкостью является вода.

Прибор для определения плотности полимерных материалов флотационным методом изображена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Прибор для определения плотности полимерных материалов флотационным методом

1 – ультратермостат; 2 – бюретка; 3 – штатив; 4 – термометр;

5 – крышка термостата; 6 – стакан; 7 – водяная ванна;

8 – магнитная мешалка.

В стакан (6) прибора для определения плотности полимерных материалов методом титрования (флотационным методом) помещают 50,0 мл водного раствора этилового спирта плотностью 0,9100 г/см3, три образца или три гранулы полимера и опускают в стакан ротор магнитной мешалки (8) прибора. Стакан устанавливают в водяную ванну (7), присоединенную к ультратермостату (1), закрывают крышкой  (5), через отверстие которой в стакан вводят термометр (4) и носик бюретки (2) с водой, закрепленных на штативе (3). Для достижения температурного равновесия содержимое стакана термостатируют при перемешивании в течение 15 мин. Затем порциями по 1 мл прибавляют из бюретки воду до тех пор, пока образцы не проявят склонность к переходу во взвешенное состояние. После этого воду прибавляют по 0,2 мл, а затем по каплям, до тех пор, пока образец не поднимется не менее чем на 1 см под мениском раствора. В этот момент прекращают титрование водой и испытание заканчивают.

Плотность образцов определяют по количеству добавленной воды с помощью калибровочной кривой зависимости плотности спирто-водного раствора от количества добавленной воды (рисунок 2).



Рисунок 2 – Калибровочная кривая зависимости плотности спирто-водного раствора (г/см3) от объема добавленной воды (мл).

Нa оси абсцисс откладывают количество добавленной воды, на оси ординат – значения плотности раствора. Калибровочная кривая зависимости плотности спирто-водного раствора от объема добавленной воды строится на основе данных, приведенных в таблице  1.

Таблица 1 – Зависимость плотности спирто-водного раствора от количества воды, добавленной к 50 мл спирто-водного раствора с плотностью 0,9100 г/см3

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Количество добавленной воды, см3 (МЛ) | Плотность раствора, г/ см3 | Количество добавленной воды, см3 (МЛ) | Плотность раствора, г/см3 | Количество добавленной воды, см3 (МЛ) | Плотность раствора, г/см3 |
| 0 | 0,91000 | 26 | 0,94880 | 52 | 0,96290 |
| 1 | 0,91265 | 27 | 0.94965 | 53 | 0,96325 |
| 2 | 0,91500 | 28 | 0,95040 | 54 | 0,96360 |
| 3 | 0,91715 | 29 | 0,95115 | 55 | 0,96395 |
| 4 | 0.91920 | 30 | 0,95185 | 56 | 0,96425 |
| 5 | 0,92130 | 31 | 0,95255 | 57 | 0,96455 |
| 6 | 0,32330 | 32 | 0,95320 | 58 | 0.96455 |
| 7 | 0,92520 | 33 | 0,95385 | 59 | 0,96515 |
| 8 | 0,92700 | 34 | 0,95455 | 60 | 0,96545 |
| 9 | 0,92880 | 35 | 0,95515 | 61 | 0,96575 |
| 10 | 0.93040 | 36 | 0,95575 | 62 | 0,96604 |
| 11 | 0,93190 | 37 | 0,95620 | 63 | 0,96635 |
| 12 | 0,93330 | 38 | 0,95685 | 64 | 0,96600 |
| 13 | 0,93470 | 39 | 0,95740 | 65 | 0,96685 |
| 14 | 0,93615 | 40 | 0,95790 | 66 | 0,96710 |
| 15 | 0.93750 | 41 | 0,95840 | 67 | 0,96735 |
| 16 | 0,93870 | 42 | 0,95890 | 68 | 0,96760 |
| 17 | 0,93990 | 43 | 0,95935 | 69 | 0.96780 |
| 18 | 0,94110 | 44 | 0,95980 | 70 | 0.96805 |
| 19 | 0,94220 | 45 | 0,96020 | 71 | 0,96830 |
| 20 | 0,94330 | 46 | 0,96060 | 72 | 0,95855 |
| 21 | 0.94425 | 47 | 0,96100 | 73 | 0,96875 |
| 22 | 0,94520 | 48 | 0,96140 | 74 | 0,96900 |
| 23 | 0,94620 | 49 | 0,96180 | 75 | 0,96925 |
| 24 | 0,94710 | 50 | 0,96220 | 76 | 0,96950 |
| 25 | 0.94800 | 51 | 0,96255 | 77 | 0,96970 |

За результат испытания принимают среднее арифметическое результатов расчета плотности по калибровочной кривой для каждого образца, допускаемые расхождения между которыми не должны отличаться более чем на 0,0004 г/см3, если нет других указаний в фармакопейной статье и/или нормативной документации.

***4. Метод градиентной колонки*** (метод столбца градиента плотности)

Применяют для определения плотности полимерных материалов в виде пленок, гранул и любых формованных упаковочных материалов.

Метод основан на сравнении глубин погружения испытуемого образца и эталонов плотности в цилиндре или трубке с раствором меняющейся по высоте плотности, называемых градиентной колонкой.

Образцы для испытания должны состоять из кусочков пленок, формованных упаковочных материалов, упаковки с линейными размерами не более 5 мм, нарезанных в такой форме, чтобы конфигурация образца обеспечивала как можно более точное определение центра тяжести образца. Гранулы используют в том виде, в котором они получены.

Для проведения испытания требуются две рабочие смешиваемые свежеперегнанные, если применимо, жидкости различной плотности. В таблице 2 указаны системы рабочих жидкостей, применяемые для наполнения градиентных колонок.

Таблица 2 – Системы рабочих жидкостей, применяемые для наполнения градиентных колонок

|  |  |
| --- | --- |
| Системы рабочих жидкостей | Плотность, г/см3при температуре 20 °С |
| Метиловый спирт - бензиловый спирт | 0,80-0,92  |
| Изопропиловый спирт - вода | 0,79-1,00  |
| Изопропиловый спирт - диэтиленгликоль | 0,79-1,11  |
| Этиловый спирт - четыреххлористый углерод | 0,79-1,59  |
| Этиловый спирт - вода | 0,79-1,00  |
| Толуол-четыреххлористый углерод | 0,87-1,59  |
| Вода - бромистый натрий | 1,00-1,41  |
| Вода - азотнокислый кальций | 1,00-1,60  |
| Хлористый цинк - этанол - вода | 0,80-1,70  |
| Четыреххлористый углерод - 1,3-дибромпропан | 1,60-1,99  |
| 1,3-Дибромпропан - бромистый этилен | 1,99-2,18  |
| Бромистый этилен - бромоформ | 2,18-2,89  |
| Четыреххлористый углерод - бромоформ | 1,60-2,89  |

В системах могут быть использованы также и другие рабочие жидкости, например: *н*-октан 0,70; диметилформамид 0,94; тетрахлорэтан 1,59; йодистый этил 1,93; йодистый метилен 3,33.

Для испытания необходимы откалиброванные по плотности стеклянные поплавки, охватывающие весь диапазон измеряемых плотностей и приблизительно равномерно распределяемые по всему этому диапазону.

Стеклянные поплавки, полученные любым способом, должны быть полностью отожженными, иметь приблизительно сферическую форму и диаметр от 0,3 до 1,0 см.

Для калибровки отбирают группу поплавков, имеющих плотности, соответствующие требуемому интервалу измерений. Готовят около 500 мл рабочей жидкости, используя, одну из систем, предусмотренных в таблице 2, например, метиловый спирт-бензиловый спирт или этиловый спирт-вода и т.д. Относительное количество каждой жидкости, составляющих систему, выбирают так, чтобы получить рабочую жидкость с наименьшей желаемой плотностью.

В приготовленную рабочую жидкость осторожно вводят подготовленные поплавки и отбирают те, которые погружаются медленно. Введением в смесь жидкости, имеющей большую плотность, увеличивают плотность рабочей жидкости и таким образом отбирают поплавки, приблизительно соответствующие по плотности всему предполагаемому интервалу измерений, то есть калибруют. Если необходимо уменьшить плотность поплавков, то их шлифуют, натирая поплавок на стеклянной пластине, покрытой тонкой суспензией кремния карбида с размером частиц менее 38 мкм, или другим подходящим абразивом, или же травлением поплавка фтористоводородной кислотой.

Для калибровки стеклянных поплавков по плотности можно использовать не одну, изменяемую по плотности жидкость, а заранее приготовленную серию рабочих жидкостей, охватывающую диапазон плотностей метода градиентной колонки.

Устанавливают точную плотность каждого откалиброванного стеклянного поплавка, то есть эталонируют.

Стеклянный цилиндр, наполненный приблизительно на две трети раствором из двух жидкостей, плотность которого может быть изменена добавлением одной из этих жидкостей, устанавливают в термостат, имеющий температуру, при которой будет определяться плотность образца. Когда цилиндр и раствор достигнут температуры равновесия, в раствор помещают эталонируемый поплавок и, если он погружается, добавляют по каплям жидкость, имеющую большую плотность, если поплавок всплывает, добавляют жидкость, имеющую меньшую плотность. При каждом добавлении жидкости смесь осторожно перемешивают для гомогенизации. Процедуру повторяют до тех пор, пока поплавок останется неподвижным в середине столба жидкости в течение не менее 30 мин. Во время наблюдения за положением и перемещением поплавка цилиндр должен быть закрытым.

Определяют плотность рабочей жидкости, в которой поплавок оставался в равновесии, в соответствии с ОФС«Плотность», метод 1, Полученное значение плотности рабочей жидкости эквивалентно плотности поплавка. Таким же образом эталонируют каждый из отобранных поплавков для требуемого интервала плотностей, изменяя соответственно плотность смеси рабочих жидкостей.

Подготавливают градиентную колонку, состоящую из градуированного стеклянного цилиндра с притертой стеклянной пробкой. Диаметр колонки должен быть не менее 4 см, высота ее должна соответствовать требуемой точности и составлять, как правило, не менее 25 см и не более 100 см, интервал градуировки – 1 мм. Подготовку градиентной колонки осуществляют непрерывным наполнением с помощью двух растворов, плотность которых является пределами интервала измерения. Способ непрерывного наполнения выполняют методами А и Б: А – непрерывное наполнение, при котором жидкость, наливаемая в градиентную колонку, постепенно становится менее плотной; Б – непрерывное наполнение, при котором жидкость, наливаемая в градиентную колонку, постепенно становится более плотной.

Схема прибора для наполнения градиентной колонки по методу А представлена на рисунке 3. Собирают прибор, используя стаканы одинакового диаметра.



Рисунок 3 – Схема прибора для наполнения

градиентной колонки по методу А.

1 – стакан, 2 – стакан с мешалкой

Из таблицы 2 выбирают группу жидкостей, соответствующую требуемому интервалу плотности и чувствительности градиентной колонки. Предварительно жидкости должны быть подвергнуты деаэрации (нагреванием или в вакууме).

Плотность исходной жидкости (ρA) в г/см3 вычисляют по формуле:

,

где: ρ0– верхний предел желаемой плотности – плотность первоначальной жидкости в стакане (2), выбранная так, чтобы ее плотность была на 0,005 г/см3больше, чем плотность наиболее плотного эталонного поплавка (для соответствующей трубки градиента), г/см3;

ρ– нижний предел плотности, выбранный так, чтобы он был на 0,01 г/см3 меньше, чем плотность наименее плотного эталонного поплавка, г/см3;

V2– объем исходной жидкости с большей плотностью в стакане (2), мл;

V– общий объем, необходимый для заполнения градиентной колонки, мл.

В стакан (2) наливают некоторый объем жидкости с большей плотностью и перемешивают пропеллерной мешалкой с приводом от небольшого электродвигателя. Скорость перемешивания должна быть такой, чтобы избежать образования вихревых воронок на поверхности жидкости. Затем такой же объем жидкости с меньшей плотностью наливают в стакан (1), рисунок 3.

После наполнения и заливки сифона, который должен иметь капиллярный конец на выходе для регулирования струи, осторожно сливают жидкость в градиентную колонку по стенке до тех пор, пока она не достигнет верхней метки. Приготовление градиентной колонки может длиться несколько часов, в зависимости от объема жидкости, необходимого для наполнения колонки.

Схема прибора для наполнения градиентной колонки по методу Б представлена на рисунке 4. Прибор собирают из двух стаканов вместимостью 1000 мл, нижние части которых соединены трубкой с краном, мешалки во втором стакане и капиллярной трубки диаметром 1-2 мм, соединяющей второй стакан с градиентной колонкой. Капилляр на несколько миллиметров не должен доходить до ее дна. Соединительная трубка между стаканом (2) и колонкой имеет кран для регулирования подачи. Колонки с приготовленными растворами (не более шести) устанавливают в термостат.



Рисунок 4 – Схема прибора для наполнения

градиентной колонки по методу Б.

1 – стакан, 2 – стакан с мешалкой

В стакан (2) наливают некоторый объем менее плотной жидкости, а в стакан (1) – такой же объем более плотной жидкости и, открыв краны, сливают из стакана (2) жидкость, которая постепенно, по мере заполнения колонки более тяжелой жидкостью, вытесняется наверх. Заполнение колонки прекращают, когда уровень жидкости достигнет верхней метки.

В градиентную колонку, подготовленную методом А или Б, вводят не менее пяти эталонированных чистых поплавков на каждые 25 см длины колонки, которые перекрывают своими плотностями весь интервал плотности колонки. Если поплавки не распределяются равномерно по всей длине колонки, то градиентную колонку заполняют повторно.

После введения эталонированных поплавков закрытую колонку выдерживают в термостате не менее суток, после чего измеряют высоты, на которых находятся поплавки, и строят калибровочную кривую зависимости плотности от высоты равновесия эталонных поплавков. Полученная кривая должна быть плавной, практически прямой линией, без разрывов и должна иметь не более чем одну точку изгиба. В противном случае градиентную колонку заполняют повторно. Калибровочная кривая зависимости плотности от высоты равновесия эталонных поплавков строится в таком масштабе, чтобы можно было отсчитывать высоту с точностью до 1 мм и плотность с точностью до 0,0001 г/см3. Градиент плотности обычно остается стабильным в течение нескольких месяцев. Колонки проверяют ежедневно для своевременного обнаружения потери стабильности.

Определение плотности осуществляют следующим образом. Образцы смачивают менее плотной из двух жидкостей, используемых в колонке, и медленно вводят их в колонку. Образцы оставляют в колонке на 10 мин или более до достижения равновесия. По центру объема измеряют уровень погружения трех образцов, расположенных друг от друга не более чем на 1,5 мм.

Для пленок, толщиной менее 0,05 мм необходимо не менее 1,5 ч для достижения равновесия. Рекомендуется повторная проверка тонкопленочных образцов через несколько часов.

При определении с образцов должны быть удалены пузырьки воздуха, которые могут являться источником ошибок; их осторожно удаляют с образцов тонкой проволокой, осторожно перемещаемой в колонке.

Образцы полимерных материалов, прошедшие испытания, можно удалить из колонки, не нарушая градиента плотности. Для этого их собирают проволочной корзиночкой, подвешенной на тонкой нити к барабану, вращаемому при помощи часового механизма. Скорость выемки испытанных образцов приблизительно 1 см длины колонки в минуту. Корзиночку после освобождения от образцов, прошедших испытания, опускают с этой же скоростью на дно колонки, где она может оставаться постоянно. После очистки колонки необходимо перепроверить зависимость плотности от высоты равновесия эталонных поплавков.

Плотность образца может быть определена графически по калибровочной кривой зависимости плотности от высоты равновесия эталонных поплавков, исходя из уровня погружения, на котором образцы уравновешиваются.

Также может быть использован метод расчета, основанный на том, что плотность образца эквивалентна плотности эталонного поплавка на одинаковом с образцом уровне погружения. Посредством интерполяции между значениями двух плотностей эталонных поплавков, между которыми расположен образец, плотность образца ρt (г/см3) определяют по формуле:

,

где*: h1* и *h2* – глубина погружения обоих эталонных поплавков мм;

ρ2и ρ1– плотности обоих эталонных поплавков, г/см3;

*h* – глубина погружения образца, мм.

За результат испытания принимают среднее арифметическое параллельных определений, допускаемые расхождения между которыми не должны быть более 0,0002 г/см, если нет других указаний в фармакопейной статье и/или нормативной документации.

Точность этого метода зависит от перепада плотности в градиентной колонке на 1 мм высоты, называемого чувствительностью колонки. При чувствительности колонки 0,0001 г/см3 на миллиметр точность метода до 0,05 %.

*Примечание.* Определение плотности полимеров методом градиентной колонки можно проводить с использованием специального оборудования, оснащенного различными микропроцессорными системами, автоматизированными устройствами.

***5.Метод с применением газового пикнометра*** *(метод газовой пикнометрии)*

Применяют для определения полимерных материалов в виде порошка, гранул, хлопьев в том виде, в котором они получены. Другие полимерные материалы могут быть нарезаны в виде любой формы, удобной для размера используемого объема пикнометра. Желательно, чтобы образцы не содержали закрытых пор. При наличии закрытых пор образцы должны быть подготовлены подходящим способом, например, шлифовкой.

Сущность метода заключается в определении объема образца полимерного материала известной массы по измерению изменения объема газа в газовом пикнометре при введении образца.

Измерение объема газа в газовом пикнометре, вытесненного образцом, и последующие расчеты объема образца полимерного материала и его плотности, проводят в соответствии с ОФС «Определение плотности твердых частиц при помощи газового пикнометра».

Необходимо учитывать, что измеренный объем образца полимерного материала, относится только к твердому веществу без его пор. Точность измерения увеличивается, если образец для испытаний заполняет как можно большую часть газового пикнометра. Для более точных измерений предпочтительнее использование газа гелия, который может проникать в поры диаметром не менее 1 мкм и имеет низкую склонность к адсорбции на поверхности испытуемого материала.