**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы ОФС**

**на основе полиолефинов**

**для лекарственных средств Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к упаковочным материалам на основе полиолефинов, предназначенным для производства упаковки для лекарственных средств.

Общие требования к упаковочным материалам и упаковке из полимерных материалов для лекарственных средств установлены ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», ОФС «Упаковка для фармацевтического применения из полимерных материалов».

ПРОИЗВОДСТВО

Полиолефины, используемые в производстве упаковки для лекарственных средств, получают полимеризацией этилена или пропилена или сополимеризацией этих веществ с содержанием не более 25 % гомологов высших алкенов (от С4 до С10) или карбоновых кислот или сложных эфиров. Некоторые упаковочные материалы могут представлять собой смесь полиолефинов. Таким образом, для полиолефинов характерно большое разнообразие составов.

Упаковочный материал на основе полиолефинов применяют для производства первичной упаковки лекарственных средств (флаконы, бутылки, пакеты и др.); для получения полиолефиновых многослойных пленок, используемых для производства пакетов для парентеральных лекарственных форм, при этом, в зависимости от специфических задач и требуемых функций, каждый слой пленки может иметь разный состав полиолефинов.

Для придания упаковке, предназначенной для лекарственных средств, необходимых химических, физических, механических свойств и обеспечения возможности использовать полимерный материал по назначению, в полиолефины вводят определенное количество добавок, получая полиолефины различного состава. Перечень и содержание применяемых в полиолефинах добавок регламентируется.

Полиолефины могут содержать не более трех добавок-атиоксидантов, одну или несколько добавок, обладающих смазывающими или антиблокирующими функциональными свойствами. В качестве добавки для полиолефинов, предназначенных для светозащитной упаковки, и придающей полиолефину свойство непрозрачности, используют титана диоксид.

Полиолефины должны содержать не более 0,125 % бутилгидрокситолуола, содержание нижеперечисленных добавок должно быть не более 0,3 %:

- пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)

пропионат];

 -1,3,5-трис (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)- S-триазин-2,4,6 (1Н,3Н,5Н)- трион;

- октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат;

-этилен бис [3,3-бис[3- (1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат];

- диоктадецил дисульфид;

- 4,4',4''-(2,4,6-триметилбензол-1,3,5-триилтрисметилен) трис [2-бис (1,1-диметилэтил)фенол];

- 2,2'-бис (октадецилокси)-5, 5'-спироби [1,3,2-диоксафосфинан];

- дидодецил 3,3' -тиодипропионат;

- диоктадецил 3,3' -тиодипропионат;

- трис [2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенил]фосфит;

- сополимер диметилсукцината и (4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)этанола.

Общее количество перечисленных антиоксидантных добавок должно быть не более 0,3%.

Содержание добавки, представляющей собой смесь семи продуктов, соответствующих продукту реакции ди-*трет*-бутилфосфонита с фосфора трихлоридом, продуктам реакции с бифенил- и 2,4-бис (1,1-диметилэтил) фенола, должно быть не более 0,1 %.

Количество следующих добавок должно быть не более 0,5%: гидротальцит, алканамиды, алкенамиды, натрия алюмосиликат, кремния диоксид, натрия бензоат, эфиры и соли жирных кислот, тринатрий фосфат, вазелиновое масло, цинка оксид, талька, кальция стеарат или цинка стеарат или их смесь. Добавки магния оксида должно быть не более 0,2 %, добавки диоксида титана – не более 4 %.

Упаковочные материалы на основе полиолефинов, предназначенные для упаковки лекарственных средств, подлежащих стерилизации, должны обеспечивать возможность стерилизации произведенной упаковки в соответствии с требованиями и методами, указанными в ОФС «Стерилизация».

ИСПЫТАНИЯ

**Подготовка образцов.**Образцы полиолефинов для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (пленки, пластин, листов готовой упаковки и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы и жидкости, полученные экстрагированием полиолефинов различными растворителями. Испытуемый материал, предназначенный для экстрагирования, как правило, разрезают на части с максимальной длиной стороны не более 1 см и подготавливают несколько образцов, проводя экстрагирование полиолефинов различными растворителями: водой (образец 1), толуолом (образец 2), кислотой (образец 3).

*Образец 1*. 25 г испытуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения полученный раствор декантируют и оставляют часть раствора для испытания по показателям «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора», а оставшуюся часть раствора фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Оборудование»).

Образец 1 используют в течение 4 ч после приготовления.

*Образец 2*. 2,0 г испытуемого материала помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 80 мл толуола и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 90 мин. Охлаждают до 60°С и прибавляют, при постоянном перемешивании, 120 мл метанола. Полученный раствор фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС « Оборудование») в мерную колбу объемом 250 мл. Промывают колбу для экстрагирования и фильтр 25 мл смеси толуол-метанол (40:60, об/об), прибавляют промывную жидкость к фильтрату в мерную колбу и доводят объем раствора до 250 мл той же смесью растворителей.

Параллельно готовят контрольный раствор *Образца 2.*

*Образец 3.* 100 г испытуемого материала помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 250 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения полученный раствор декантируют.

**Описание.** Полиолефины выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации полиолефины могут представлять собой, полупрозрачные пластинки, листы различной толщины, пленку, готовую упаковку.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца полиолефинов, снятый в области от 3800 до 650 см-1, должен соответствовать спектру стандартного образца полиолефинов, выбранного для производства упаковки лекарственных средств.

*Подготовка образца для ИК-спектрометрии.* К 0,25 г испытуемого материала полиолефинов прибавляют 10 мл толуола и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель раствора помещают на пленку натрия хлорида или на диск калия бромида и выпаривают растворитель в сушильном шкафу при температуре 80°С.

Если испытуемый материал представляет собой пластинку или пленку, то идентификация может быть выполнена непосредственно на отрезанном кусочке подходящего размера.

*2. Качественная реакция* (для непрозрачного материала).В платиновом тигле смешивают около 20 мг испытуемого материала с 1 г калия гидросульфата и нагревают до полного расплавления. После охлаждения прибавляют 20 мл серной кислоты разведенной, слегка нагревают и фильтруют полученный раствор. К фильтрату прибавляют 1 мл фосфорной кислоты и 1 мл водорода пероксида. Появляется оранжево-желтое окрашивание, если материал содержит добавку титана диоксида.

3. Должен выдерживать дополнительные испытания на соответствующие добавки (при их наличии), указанные в разделе «Испытания» настоящей ОФС.

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде, спирте безводном, гексане, метаноле, растворим в горячих ароматических углеводородах.

Размягчается при температуре от 65 до 165°С.

При сжигании пламя окрашивается в синий цвет.

**Прозрачность раствора.** *Образец 1,* полученный при декантировании, должен быть прозрачным. (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** *Образец 1,* полученный при декантировании, должен быть бесцветным. (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность *Образца 1* в области длин волн от 220 до 340 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,2. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Кислотность или щелочность**. К 100 мл *Образца 1* прибавляют 0,15 мл раствора бромфенолового синего. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл *Образца 1* прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Восстанавливающие вещества.** 20,0 мл *Образца 1* помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл раствора серной кислоты 16 % и 20 мл 0,002 М раствора калия перманганата и кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин, сразу охлаждают. Прибавляют в колбу 1 г калия йодида и полученный раствор немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл 1 % раствора крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды вместо 20,0 мл *Образца 1.*

Разность между израсходованным объемом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого раствора не должна превышать 3,0 мл.

**Алюминий.** Не более 0,0001%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартные растворы.* Готовят разбавлением стандартного раствора 200 мкг/мл алюминий-иона (ОФС «Алюминий») 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Длина волны*: измеряют интенсивность эмиссии алюминия при длине волны 396,15 нм, регулируя спектральный фон на уровне 396,25 нм.

Проверяют отсутствие алюминия в используемой хлористоводородной кислоте.

**Титан** (не для полиолефинов, содержащих титана диоксид). Не более 0,0001%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор* *100 мг/л титан-иона.* 100,0 мг титана растворяют, при необходимости нагревая, в 100 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, разведенной водой до объема 150 мл, дают остыть и доводят водой до 1000 мл.

*Стандартные растворы.* Готовят разбавлением стандартного раствора 100 мг/л титан-иона 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Длина волны*: измеряют интенсивность эмиссии титана при длине волны 336,12 нм, регулируя спектральный фон на уровне 336,16 нм.

Проверяют отсутствие титана в используемой хлористоводородной кислоте.

**Цинк.** Не более 0,0001%. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС«Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 1).

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор 100 мкг/мл цинк-иона.* Около 0,440 г (точная навеска) ZnSO4·7H2O растворяют в 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 % в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор разводят водой в 10 раз непосредственного перед использованием.

*Стандартный раствор 10 мкг/мл цинк-иона.* Разводят стандартный раствор 100 мкг/мл цинк-иона в 10 раз непосредственно перед использованием.

*Стандартные растворы.* Готовят разбавлением стандартного раствора 10 мкг/мл цинк-иона 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Источник излучения*: лампа с полым цинковым катодом.

*Длина волны*: 213,9

*Атомизация*: воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлористоводородной кислоте.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,00025 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор*. 50 мл *Образца 3* упаривают на водяной бане до объема около 5 мл, доводят объем раствора водой до 20 мл. Для определения используют 12 мл полученного раствора.

*Стандартный раствор.* Готовят, используя 2,5 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона.

**Сульфатная зола.** Не более 1,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) испытуемого материала.

Эта норма не распространяется на полиолефины, содержащие добавку титана диоксида, добавляемую для придания непрозрачности материалу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Испытания проводят в случае их применимости к составу полиолефинов, используемых для производства упаковки для лекарственных средств.

**Фенольные антиоксиданты.** Высокоэффективная жидкостная хроматография. (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Смесь растворителей*: ацетонитрил, тетрагидрофуран (50:50,об/об).

*Испытуемый раствор 1.* 50 мл *Образца 2* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 5,0 мл смеси растворителей. Контрольный раствор готовят из контрольного раствора, соответствующего *Образцу 2.*

*Испытуемый раствор 2.* 50 мл *Образца 2* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 5,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила и раствора *трет*-бутилгидропероксид в тетрагидрофуране 1 % Закрывают колбу и оставляют на 1 ч. Контрольный раствор готовят из контрольного раствора, соответствующего *Образцу 2.*

*Стандартные растворы*. Готовят только те стандартные растворы, которые необходимы для определения фенольных антиоксидантов, входящих в состав испытуемых полиолефинов.

*Стандартный раствор А.* 25,0 мг стандартного образца бутилгидрокситолуола и 60,0 мг стандартного образца этилен бис [3,3-бис[3- (1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Б.* 60,0 мг стандартного образца пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат] и 60,0 мг стандартного образца 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил- 1,3,5-бензолтриил) трисметилен)] трифенол растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор В.* Готовят непосредственно перед использованием.60,0 мг стандартного образца  октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат и 60,0 мг стандартного образца трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Г.* 25,0 мг стандартного образца бутилгидрокситолуола растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Д.* 60,0 мг стандартного образца этилен бис [3,3-бис[3- (1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Е.* 60,0 мг стандартного образца 1,3,5-трис (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)- S-триазин-2,4,6 (1*Н*,3*Н*,5*Н*)-трион растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Ж.* 60,0 мг стандартного образца пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат] растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор И.* 60,0 мг стандартного образца 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил- 1,3,5-бензолтриил) трисметилен)] трифенол растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор К.* 60,0 мг стандартного образца  октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Л.* Готовят непосредственно перед использованием. 60,0 мг стандартного образца трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфита растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор М.* Готовят непосредственно перед использованием. 60,0 мг стандартного образца, представляющего собой смесь семи продуктов, соответствующих продукту реакции ди-*трет*-бутилфосфонита с фосфора трихлоридом, продуктам реакции с бифенил- и 2,4-бис (1,1-диметилэтил) фенола, растворяют в 10 мл смеси равных объемов ацетонитрила и раствора *трет-*бутилгидропероксида в тетрагидрофуране 1 %. Закрывают емкость для приготовления и оставляют на 1ч. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

***Метод 1***. Для проведения испытания, если в испытуемом материале содержатся добавки бутилгидрокситолуола и/или этилен бис [3,3-бис[3- (1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат].

Полиолефины должны содержать не более 0,125 % бутилгидрокситолуола и не более 0,3 % этилен бис [3,3-бис[3- (1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноата].

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см с октадецилсилильным силикагелем для хроматографии, 5 мкм; |
| Подвижная фаза |  | Вода для хроматографии, ацетонитрил (30:70 об/об); |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 30мин. |

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора 1, соответствующего контрольного раствора, стандартных растворов А, стандартных растворов Г или Д, или стандартных растворов Г и Д.

*Пригодность хроматографической системы*:

- *разрешение*: не менее 5,0 между пиками добавок бутилгидрокситолуола и этилен бис [3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] на хроматограмме стандартного раствора А;

- на хроматограмме испытуемого раствора 1 имеются только пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе исследуемого материала, и незначительные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Нормы площади пиков на хроматограмме испытуемого раствора 1 не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограммах стандартных растворов Г и/или Д.

***Метод 2***. Для проведения испытания, если испытуемый материал содержит одну или несколько следующих добавок- антиоксидантов:

- пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)пропионат];

- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил) трисметилен)] трифенол;

- октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат;

- трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит;

- 1,3,5-трис (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)- S-триазин-2,4,6 (1Н,3Н,5Н)- трион.

Содержание каждой указанной добавки в полиолефинах должно быть не более 0,3 %.

Выполняют испытание по методу 1 со следующими изменениями.

*Подвижная фаза*: вода для хроматографии, тетрагидрофуран, ацетонитрил (10:30:60,об/об);

*Скорость потока*:1,5 мл/мин.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора 1, соответствующего контрольного раствора, стандартного раствора Б, стандартного раствора В и стандартных растворов антиоксидантов из вышеперечисленного перечня, которые входят в состав испытуемого материала.

*Пригодность хроматографической системы*:

- *разрешение*: не менее 2,0 между пиками добавок пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)пропионат] и 2,2',2'',6,6',6'' -гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил) трисметилен)] трифенол на хроматограмме стандартного раствора Б;

- не менее 2,0 между пиками добавок октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат и трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит в хроматограмме, полученной со стандартным раствором В;

- на хроматограмме испытуемого раствора 1 имеются только пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе исследуемого материала, и незначительные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

***Метод 3.*** Если испытуемый материал содержит добавку, представляющую собой смесь семи продуктов, соответствующих продукту реакции ди-*трет*-бутилфосфонита с фосфора трихлоридом, продуктам реакции с бифенил- и 2,4-бис (1,1-диметилэтил) фенола, и/или трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит, то испытание выполняют по методу 1 со следующими изменениями.

*Подвижная фаза*: тетрагидрофуран, ацетонитрил (20:80,об/об);

*Скорость потока*:1,5 мл/мин.

*Детектирование*: на спектрофотометрическом детекторе при длине волны 270 нм.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора 2, соответствующего контрольного раствора, стандартного раствора М.

*Идентификация пиков*: используют хроматограмму стандартного образца добавки, представляющей собой смесь семи продуктов, соответствующих продукту реакции ди-*трет*-бутилфосфонита с фосфора трихлоридом, продуктам реакции с бифенил- и 2,4-бис (1,1-диметилэтил) фенола и хроматограмму, полученную со стандартным раствором М, чтобы идентифицировать пики.

*Время удерживания*: 2 основных пика исследуемой добавки: около 3,3 мин и около 6,6 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора 2 должно быть 2 основных пика исследуемой добавки. Сумма площадей этих пиков должна быть не менее 50 % от суммы площадей всех пиков исследуемой добавки, представляющей собой смесь семи продуктов, соответствующих продукту реакции ди-*трет*-бутилфосфонита с фосфора трихлоридом, продуктам реакции с бифенил- и 2,4-бис (1,1-диметилэтил) фенола.

*Пригодность хроматографической системы*:

- *разрешение*: не менее 6,0 между двумя основными пиками на хроматограмме, полученной со стандартным раствором  М;

- на хроматограмме испытуемого раствора 2 имеются только пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе исследуемого материала, и незначительные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

*Расчет содержания добавки*: Суммируют площади всех пиков добавки, представляющей собой смесь семи продуктов, соответствующих продукту реакции ди-*трет*-бутилфосфонита с фосфора трихлоридом, продуктам реакции с бифенил- и 2,4-бис (1,1-диметилэтил) фенола, элюированной между 2,0 и 9,5 мин, для расчета используют концентрацию исследуемой добавки в стандартном растворе.

Сумма площадей пиков добавки должна быть не более 0,1 %, без учета любого пика с площадью менее 0,3 % от общей площади.

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

*Испытуемый раствор.*100 мл *Образца 2* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45°С. Остаток растворяют в 2мл метиленхлорида подкисленного.

*Стандартный раствор Н.* 60,0 мг стандартного образца 2,2'-бис (октадецилокси)-5,5'-спироби[1,3,2-диоксафосфинан] растворяют в 10 мл метиленхлорида. 2,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Стандартный раствор П.* 60,0 мг стандартного образца диоктадецил дисульфида растворяют в 10 мл метиленхлорида. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Стандартный раствор Р.* 60,0 мг стандартного образца дидодецил 3,3' -тиодипропионат растворяют в 10 мл метиленхлорида. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Стандартный раствор С.* 60,0 мг стандартного образца диоктадецил 3,3' -тиодипропионат растворяют в 10 мл метиленхлорида. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Стандартный раствор Т.* 60,0 мг стандартного образца дидодецил 3,3' -тиодипропионат и 60 мг стандартного образца диоктадецил 3,3' -тиодипропионат растворяют в 10 мл метиленхлорида. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Пластинка:* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза А (ПФ А):* гексан.

*Подвижная фаза Б (ПФ Б):* метиленхлорид .

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора, стандартного раствора Т и стандартных растворов, которые соответствуют всем фенольным и нефенольным антиоксидантам, входящим в состав испытуемого материала.

*Хроматографирование А: ра*сстояние, пройденное подвижной фазой А (*ПФ А*) от линии старта должно быть не менее 18 см; высушивание – на воздухе.

*Хроматографирование Б: ра*сстояние, пройденное подвижной фазой Б (*ПФ Б)* от линии старта должно быть не менее 17 см; высушивание – на воздухе.

*Детектирование:* пластинку опрыскивают раствором йода спиртовым и через 10-15 мин исследуют в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора Т должны проявляться два четко разделенных пятна.

На хроматограмме испытуемого раствора интенсивность любых пятен не должна превышать интенсивность соответствующих пятен на хроматограммах стандартных образцов.

Добавка: сополимер диметилсукцината и (4-гидроокиси-2.2.6.6-тетраметилпиперидин-1-ил)этанола. Не более 0,3 %. Высокоэффективная жидкостная хроматография. (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Испытуемый раствор 1.* 25 мл *Образца 2* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 10 мл толуола и 10 мл раствора тетрабутиламмония гидроксида 1 % в смеси 35 объемов толуола и 65 объемов спирта безводного. Кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Дают остыть и при необходимости фильтруют.

*Стандартный раствор У.* Растворяют 30 мг стандартного образца сополимера диметилсукцината и (4-гидроокиси-2.2.6.6-тетраметилпиперидин-1-ил)этанола в 50 мл толуола. Добавляют 1 мл этого раствора к 25 мл контрольного раствора *Образца 2* и выпаривают досуха в вакууме при 45° C. Остаток растворяют в 10 мл толуола и 10 мл раствора тетрабутиламмония гидроксида 1 % в смеси 35 объемов толуола и 65 объемов спирта безводного Кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Дают остыть и при необходимости фильтруют.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см с аминопропил силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Подвижная фаза |  | Спирт безводный, гексан (11:89 об/об); |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 227 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 10мин. |

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора 1 и стандартного раствора У.

*Пригодность хроматографической системы*:

- *разрешение*: не менее 7,0 между пиками компонента «диол» и разбавителя стандартного раствора.

Площадь пика, обусловленная компонентом «диол» добавки сополимер диметилсукцината и (4-гидроокиси-2.2.6.6-тетраметилпиперидин-1-ил)этанола на хроматограмме, полученной с испытуемым раствором, меньше, чем соответствующий пик на хроматограмме, полученной со стандартным раствором.

Амиды и стеараты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Испытуемый раствор.*100 мл *Образца 2* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45°С. Остаток растворяют в 2мл метиленхлорида подкисленного.

*Стандартный раствор Ф. 2*0,0 мг стандартного образца стеариновой кислоты растворяют в 10 мл метиленхлорида.

*Стандартный раствор Ц. 4*0,0 мг стандартного образца олеамида растворяют в 20 мл метиленхлорида.

*Стандартный раствор Ч. 4*0,0 мг стандартного образца эрукамида растворяют в 20 мл метиленхлорида.

*Пластинка:* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254 (2пластины).

*А.Подвижная фаза:* спирт безводный, триметилпентан (25:75,об/об).

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и стандартного раствора Ф.

*Хроматографирование:* расстояние, пройденное подвижной фазой от линии старта должно быть не менее 10 см; высушивание – на воздухе.

*Детектирование*: опрыскивают раствором дихлорфенолиндофенола натриевой соли в спирте безводном 0,2 % и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 С в течение нескольких минут для усиления интенсивности пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее добавке «стеариновая кислота», должно быть идентично ему по расположению (Rf около 0,5), но не быть более интенсивным, чем соответствующее пятно пятно на хроматограмме стандартного раствора Ф.

*Б.Подвижная фаза А:* гексан.

*Подвижная фаза В:* метанол, метиленхлорид (5:95,об/об).

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и стандартных растворов  Ц и Ч.

*Хроматографирование: ра*сстояние, пройденное подвижной фазой А от линии старта должно быть не менее 13 см; высушивание – на воздухе.

*Хроматографирование В: ра*сстояние, пройденное подвижной фазой В от линии старта должно быть не менее 10 см; высушивание – на воздухе.

*Детектирование*: опрыскивают раствором фосфорномолибденовой кислоты в спирте безводном 4 % и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 С до появления пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора пятна, соответствующие добавкам олеамид или эрукамид, должны быть идентичны по расположению (Rf около 0,2) и не более интенсивны, чем соответствующие пятна на хроматограммах стандартных растворов Ц и Ч.