**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Вспомогательные элементы ОФС**

**первичной упаковки**

**лекарственных форм Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает основные требования к вспомогательным элементам системы первичной упаковки, которые находятся в непосредственном физическом контакте с лекарственным средством, и используются для поддержания и улучшения выполнения упаковкой предусмотренных функций.

Требования настоящей общей фармакопейной статьи относятся к многодозовой упаковке (банки, флаконы, пеналы и др.) для твердых лекарственных форм для приема внутрь (таблетки, драже, капсулы, пилюли и др.) и распространяются на следующие вспомогательные элементы первичной упаковки:

- вкладыши, уплотнители, уплотнители-амортизаторы (далее вкладыши) *–* вспомогательные элементы, помещаемые внутрь первичной упаковки с целью предохранения её содержимого от разрушения из-за перемещений, ударов, соприкосновений;

- осушители, влагопоглотители (далее осушители) *–* вспомогательные элементы, помещаемые внутрь первичной упаковки с целью защиты её содержимого от влаги атмосферного воздух и/или удаления влаги из воздуха упаковки.

Вкладыши и осушители, помещенные в многодозовую упаковку вместе с лекарственным препаратом, могут оказывать неблагоприятное физико-химическое, микробиологическое и иное воздействие на cодержимое упаковки, представляющее собой лекарственный препарат, предназначенный для приема внутрь.

Общие требования к упаковке лекарственных средств, элементам упаковки установлены ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств». В настоящей общей фармакопейной статье приведены требования к отдельным вспомогательным элементам первичной упаковки лекарственных средств и материалам, используемым для производства вспомогательных элементов первичной упаковки.

ВКЛАДЫШИ

Вкладыши представляют собой вспомогательные элементы упаковки, которые при использовании компенсируют свободный объем первичной упаковки с лекарственным препаратом в виде твердой лекарственной формы. Использование вкладышей в первичной упаковке особенно необходимо при транспортировании лекарственных средств. После открытия первичной упаковки для последующего применения лекарственного препарата вкладыш рекомендуется удалить и выбросить.

Для производства вкладышей используют волокно природного и синтетического происхождения, полимерные материалы. Вкладыши из волокон могут содержать один вид волокон или включать различные виды волокон. Например, используемая в качестве вкладышей вата медицинская гигроскопическая, может быть выработана только из хлопкового волокна или из хлопкового волокна с вискозным штапельным волокном.

**Хлопковое волокно**

Хлопковое волокно получают из очищенного хлопка, представляющего собой волокна семян культурных сортов растения *Gossypium hirsutum Linne* или других видов *Gossypium* (семейство *Malvaceae*).Хлопковое волокно должно быть обезжирено, отбелено, не содержать остатков листьев, околоплодника, оболочки семян и других примесей.

***Подлинность.***

*1.Микроскопические признаки*.(ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»). При исследовании под микроскопом должно быть видно, что каждое хлопковое волокно состоит из клеток длиной до 4 см и шириной 40 мкм в форме сплюснутой трубки с толстыми округлыми стенками, которые часто скручены.

2.*Качественные реакции.*

*2.1* Хлопковое волокно обрабатывают раствором цинка хлорида йодированным, волокно должно приобрести фиолетовый цвет.

*2.2.* К 0,1 г хлопкового волокна прибавляют 10 мл раствора цинка хлорида в муравьиной кислоте, нагревают до 40°С и оставляют на 2 ч, периодически встряхивая. Хлопковое волокно не должно раствориться (отличие от вискозного волокна).

*2.3.* 5,0 г хлопкового волокна смачивают водой, отжимают лишнюю воду стеклянной палочкой и помещают в 100 мл кипящего 1% окрашивающего раствора для идентификации волокон «Идентификационное пятно Дюпона №4», осторожно кипятят в течение не менее 1 мин. Извлекают волокно из раствора, промывают холодной водой, отжимают лишнюю воду. Волокно должно приобрести зеленую окраску.

*Примечание.*

Приготовление 1% окрашивающего раствора «Идентификационное пятно Дюпона №4»:

3,8 г порошка «Идентификационное пятно Дюпона №4» растворяют в 378,5 мл деионизированной воды.

*3.Флуоресценция.* При рассмотрении в ультрафиолетовом свете (365 нм) слоя хлопкового волокна толщиной около 5 мм должна наблюдаться слабая флуоресценция коричнево-фиолетового цвета и несколько желтых частиц; не должно наблюдаться флуоресценции синего цвета, за исключением допустимой флюоресценции несколькими изолированными волокнами.

***Кислотность или щелочность***. Около 10,0 г хлопкового волокна погружают в 100 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, оставляют вымачиваться на 2 ч. Декантируют по 25 мл полученной жидкости в две колбы, удерживая волокно в емкости с водой стеклянной палочкой. В одну колбу добавляют 3 капли раствора фенолфталеина, в другую *–* 1 каплю раствора метилового оранжевого; ни в одной из двух колб не должно наблюдаться розового окрашивания при просматривании на белом фоне.

***Остаточное содержание водорода пероксида.*** Не более 0,005 %. Определение проводят титриметрическим методом в соответствии с требованиями ОФС «Титриметрия (Титриметрические методы анализа)». 20,0 г (точная навеска) хлопкового волокна помещают в химический стакан, прибавляют 400 мл воды, перемешивают, добавляют 20 мл раствора серной кислоты 20 % и вновь перемешивают содержимое. Титруют содержимое 0,02 М раствором калия перманганата до слабого розового окрашивания, которое сохраняется в течение 30 с.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг водорода пероксида Н2О2.

***Потеря в массе при высушивании***. Не более 8 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, из около 5,0 г (точная навеска) хлопкового волокна.

***Cульфатная зола.*** Не более 0,20 %. В соответствии с требованиями ОФС «Сульфатная зола».

Около 5,0 г (точная навеска) хлопкового волокна смачивают 1 М раствором серной кислоты, осторожно нагревают до обугливания волокна, затем прокаливают до превращения остатка в пепел.

***Водорастворимые вещества.*** Не более 0,35 %. Около 10,0 г (точная навеска) хлопкового волокна помещают в химический стакан, содержащий 1000 мл воды, осторожно кипятят в течение 30 мин, добавляя воду по мере необходимости для поддержания объема. Сливают воду через воронку в другую емкость и отжимают излишки воды из хлопкового волокна на воронке стеклянной палочкой. Промывают волокно на воронке два раза кипящей водой порциями по 250 мл, отжимая волокно стеклянной палочкой после каждого промывания. Весь слитый объем и промывные воды фильтруют, фильтр тщательно промывают горячей водой, вновь добавляя промывные воды в фильтрат. Выпаривают отфильтрованную жидкость до небольшого объема, переносят в предварительно взвешенную фарфоровую или платиновую чашку, выпаривают досуха, остаток высушивают при температуре 105° С до постоянной массы.

***Жировые вещества.*** Не более 0,7 %. В соответствии с требованиями ОФС «Определение жирных масел в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Около 10,0 г (точная навеска) хлопкового волокна помещают в аппарат Сокслета, снабженный предварительно взвешенным приемником, экстрагируют эфиром в течение 4 ч со скоростью, при которой эфир проходит через сифон не менее 4 раза в час. Полученный эфирный экстракт не должен иметь следов синего, зеленого или коричневатого оттенка. Приемник с экстрактом оставляют в вытяжном шкафу до испарения эфира, затем высушивают при 105° С в течение 1 ч.

***Красящие вещества.*** 10,0 хлопкового волокна помещают в узкий перколятор и медленно экстрагируют спиртом до тех пор, пока объем фильтрата (перколята) не достигнет 50 мл. При просмотре в пробирке длиной 20 см перколят может иметь желтоватый оттенок, и не должен иметь синего или зеленого оттенка.

***Другие посторонние вещества.*** При визуальном контроле хлопкового волокна не должны обнаруживаться масляные пятна или металлические частицы.

**Вискозное волокно.**

Вискозное волокно *–* это искусственное волокно, получаемое переработкой природной целлюлозы. Для вкладышей используют вискозное волокно, представляющее собой волокнистую форму беленой регенерированной целлюлозы. Вискозное волокно состоит исключительно из вискозных волокон, но допускается присутствие небольшого количества отдельных посторонних волокон.

Не рекомендуется использовать вкладыши из вискозного волокна для первичной упаковки с лекарственными препаратами в виде желатиновых капсул или таблеток с покрытием, содержащим желатин, из-за взаимодействия вкладышей из вискозного волокна с желатином.

***Подлинность.***

*1. Качественные реакции*

*1.1.* При обработке вискозного волокна раствором цинка хлорида йодированным, волокно должно приобретать фиолетовый цвет.

*1.2.* К 0,1 г вискозного волокна прибавляют 10 мл раствора цинка хлорида в муравьиной кислоте, нагревают до 40°С и оставляют на 2 ч, периодически встряхивая. Вискозное волокно должно полностью раствориться, за исключением матированных вискозных волокон, от которых остаются частицы титана (отличие от хлопкового волокна).

*1.3*. 5,0 г вискозного волокна смачивают водой, отжимают лишнюю воду стеклянной палочкой и помещают в 100 мл кипящего1% окрашивающего раствора для идентификации волокон «Идентификационное пятно Дюпона №4», осторожно кипятят в течение не менее 1 мин. Извлекают волокно из раствора, промывают холодной водой, отжимают лишнюю воду. Волокно должно приобрести сине-зеленую окраску.

2.*Флуоресценция.* При рассмотрении в ультрафиолетовом свете (365 нм) слоя вискозного волокна толщиной около 5 мм должна наблюдаться слабая флуоресценция коричнево-фиолетового цвета и несколько желтых частиц; не должно наблюдаться флуоресценции синего цвета, за исключением допустимой флюоресценции несколькими изолированными волокнами.

***Кислотность или щелочность****.* Проведение испытания и нормативные требования такие же, как для хлопкового волокна.

***Жировые вещества.*** Не более 0,5 %. Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) вискозного волокна. Испытание проводят так же, как для хлопкового волокна.

***Красящие вещества.*** Проведение испытания и нормативные требования такие же, как для хлопкового волокна.

***Другие посторонние вещества.*** Проведение испытания и нормативные требования такие же, как для хлопкового волокна.

***Потеря в массе при высушивании***. Не более 11 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, из около 5,0 г (точная навеска) вискозного волокна.

***Сульфатная зола.*** Не более 1,5 % В соответствии с требованиями ОФС «Сульфатная зола», из около 5,0 г (точная навеска) вискозного волокна.

***Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте.*** Не более 1,25 %. В соответствии с требованиями ОФС «Зола, нерастворимая в кислоте хлористоводородной». Для определения используют остаток, полученный после испытания по показателю «Потеря в массе при высушивании».

***Водорастворимые вещества.*** Не более 1,0 %. Испытание проводят так же, как для хлопкового волокна.

**Полиэфирное волокно**

Полиэфирное волокно *–*  это синтетическое волокно, формируемое из расплава полиэтилентерефталата или его производных, представляет собой волокна белого цвета без запаха.

***Подлинность.***

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца полиэфирного волокна в области от 4000 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать инфракрасному спектру стандартного образца полиэтилентерефталата (спектру материала, выбранного для типового образца) и иметь аналогичные максимумы поглощения.

*Подготовка образца для ИК-спектрометрии.* Способ 1 (диск с калия бромидом): полиэфирное волокно (1-3 мг) разрезают на отрезки длиной менее 1 мм, смешивают с 0,2 г порошка калия бромида и растирают в шаровой мельнице в течение 1-2 мин. Переносят в пресс-форму и формируют диск с калия бромидом.

Способ 2 (расплавленная пленка): пленку получают путем прессования полиэфирных волокон между листами из ТФЭ-фторуглерода под нагретыми пластинами.

2. *Качественная реакция.* 5,0 г полиэфирного волокна смачивают водой, отжимают лишнюю воду стеклянной палочкой и помещают в 100 мл кипящего 1% окрашивающего раствора для идентификации волокон ~~«~~Идентификационное пятно Дюпона №4», осторожно кипятят в течение не менее 1 мин. Извлекают волокно из раствора, промывают холодной водой, отжимают лишнюю воду. Волокно должно приобрести бледно-оранжевую окраску.

***Кислотность или щелочность****.* Проведение испытания и нормативные требования, такие же, как для хлопкового волокна.

***Потеря в массе при высушивании***. Не более 1,0 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, из около 5,0 г (точная навеска) полиэфирного волокна.

***Сульфатная зола.*** Не более 0,5 %. В соответствии с требованиями ОФС«Сульфатная зола», из около 5,0 г (точная навеска) полиэфирного волокна.

ОСУШИТЕЛИ

Осушители, применяемые в качестве вспомогательных элементов первичной упаковки лекарственных форм, представляют собой вещества, помещенные, как правило, в специальную упаковку (контейнер) из соответствующего упаковочного материала-основы (хлопок, вискоза, полиэстер, полимерные пленки и др.), имеющую сигнальную окраску и предупредительные надписи, например, «несъедобно». Так же осушители могут быть введены непосредственно в стенку первичной упаковки или в укупорочное средство первичной упаковки (крышку, пробку). Для защиты лекарственного препарата от влаги осушители могут находиться в первичной упаковке до полного использования лекарственного препарата.

В качестве осушителей (водопоглотителей) используют различные вещества природного и синтетического происхождения, наиболее применяемые из которых: бентонит, кальция хлорид, кальция оксид, молекулярные сита, силикагель.

Если осушители интегрированы непосредственно в стенку первичной упаковки или укупорочное средство первичной упаковки, а также если осушитель находится в упаковке из материала-основы, то для выполнения испытаний должен быть использован неинтегрированный осушитель. Для осушителей, в которые заранее внесено определенное количество влаги, испытания проводят до введения влаги или после того, как осушитель будет регенерирован.

***Определение влагоемкости (адсорбционной емкости, адсорбционной способности по влаге) осушителей***

*Оборудование.* Для определения влагоемкости осушителей используют климатическую камеру, способную контролировать относительную влажность 40%±5% и 80%±5% при температуре 25±2°С. Так же можно использовать подготовленный эксикатор, способный обеспечивать необходимый процент относительной влажности при температуре 25±2°С. Эксикатор заполняют насыщенным раствором аммония хлорида или аммония сульфата и для поддержания необходимой температуры (25±2°С) подготовленный эксикатор помещают в термостат.

*Методика.* Испытание проводят сразу же после вскрытия первичной упаковки с осушителем. Образец осушителя массой 5,0-10,0 г помещают в предварительно взвешенный стеклянный бюкс *(m1*), закрывают бюкс крышкой и взвешивают (*m2*). Затем бюкс с образцом помещают в климатическую камеру или на решетку подготовленного эксикатора, снимают крышку с бюкса и выдерживают в регламентируемых условиях относительной влажности и температуры, взвешивая бюкс с образцом через установленное время. Прирост массы образца измеряют до тех пор, пока не настанет равновесия, когда два последовательных взвешивания не будут отличаться более чем на 3 мг/г от первоначально взятой массы образца осушителя, при этом второе взвешивание должно быть проведено после дополнительного выдерживания образца в течение 3±1 ч в климатической камере при необходимой температуре и относительной влажности. По истечении времени бюкс закрывают крышкой, достают из эксикатора или климатической камеры и взвешивают *(m3).*

Влагоемкость (Х) определяют как процентное содержание от первоначальной массы образца по формуле:



где: *m1* – масса пустого стеклянного бюкса, г,

*m2* – масса стеклянного бюкса с испытуемым образцом до экспозиции во влажной среде, г,

*m3* – масса стеклянного бюкса с испытуемым образцом после экспозиции во влажной среде, г.

Если осушитель первичной упаковки представлен смесью двух веществ-адсорбентов, то влагоемкость (адсорбционную способность по влаге) рассчитывают пропорционально смеси.

Например, при испытании в условиях относительной влажности 40%±5% и температуры 25±2°С из расчета минимальной влагоемкости осушителей, для смеси, состоящей из 60% молекулярного сита (влагоемкость не менее 15%), и 40% силикагеля (влагоемкость не менее 19 %), суммарная влагоемкость будет не менее 16,6%.

Расчет проводят следующим образом:

- влагоемкость молекулярного сита:( 60· 15) :100= не менее 9,0%;

- влагоемкость силикагеля: (40·19):100 = не менее 7,6 %;

- суммарная влагоемкость смеси осушителей 9,0 + 7,6= не менее 16,6%

**Бентонит**

Бентонит или бентонитовая глина, представляет собой природный коллоидный гидратированный силикат алюминия, обладающий свойством разбухать при гидратации в 14-16 раз с образованием плотного геля. Так как основным компонентом бентонита является монтмориллонит, то бентонит часто называют монтмориллонитовой глиной.

***Описание.*** Серовато-белый порошок или гранулы с желтоватым или розоватым оттенком.

***Подлинность.***

1*.Рентгеновская дифракция*.(ОФС «Рентгеновская порошковая дифракция»). Для образца А самый большой пик соответствует значению *d* между 15,0 и 17,2 Å. Основной пик в области между 1,48 и 1,54 Å по схеме приготовления образца Б находится между 1,492 и 1,504 Å.

*Подготовка образца А*. К 100 мл воды добавляют 2,0 г бентонита небольшими порциями при интенсивном перемешивании и оставить на 12 ч, чтобы обеспечить полное увлажнение. 2 мл полученной смеси помещают на предметное стекло, высушивают при комнатной температуре для получения ориентированной пленки. Помещают предметное стекло в вакуумный эксикатор на свободную поверхность этиленгликоля. Вакуумируют эксикатор и закрывают запорный кран, чтобы этиленгликоль насыщал камеру эксикатора. Оставляют стекло в эксикаторе на 12 ч.

*Подготовка образца Б.* Готовят порошковую пробу образца произвольно.

Записывают рентгеновскую дифрактограмму подготовленных образцов А и Б и определяют значения *d*.

*2. Качественная реакция.*5,0 г бентонита помещают в металлический тигель, прибавляют 1  г калия нитрата и 3 г натрия карбоната безводного, нагревают до расплавления смеси, оставляют остыть. К остатку добавляют 20 мл кипящей воды, перемешивают, фильтруют и промывают остаток 50 мл воды. К остатку добавляю 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 5 мл воды и фильтруют. К фильтрату добавляют 1 мл 40 % раствора натрия гидроксида, фильтруют и добавляют 3 мл 10,7 % раствора аммония хлорида. Образуется белый желеобразный осадок.

***Мышьяк.*** Не более 0,001 %.

*Испытуемый раствор*. 8,0 г высушенного образца бентонита помещают в химический стакан вместимостью 250 мл, содержащий 100 мл разбавленной хлористоводородной кислоты (1:25), перемешивают и накрывают часовым стеклом. Осторожно кипятят в течение 15 мин при периодическом перемешивании, не допуская чрезмерного пенообразования. Фильтруют горячую надосадочную жидкость через фильтр с высокой скоростью фильтрации в мерную колбу вместимостью 200 мл. Фильтр промывают четырьмя порциями по 25 мл горячей разбавленной хлористоводородной кислоты (1:25), собирая промывные воды в мерную колбу. Объединенные фильтраты охлаждают до комнатной температуры, при необходимости объем раствора доводят до метки раствором хлористоводородной кислоты разбавленным (1:25).

*Стандартный раствор 100 мкг/мл мышьяк-иона* (ОФС «Мышьяк»)(исходный раствор мышьяк-иона).

*Стандартные растворы мышьяк-иона.* Разводят стандартный раствор 100 мкг/мл мышьяк-иона водой для получения стандартных растворов подходящих концентраций, адаптируемых к линейному или рабочему диапазону используемого прибора. Растворы используют свежеприготовленными.

Определение проводят в соответствии с ОФС «Элементные примеси».

***Свинец.*** Не более 0,0015 %.

*Испытуемый раствор.* 3,75 г бентонита помещают в химический стакан вместимостью 250 мл, содержащий 100 мл разбавленной хлористоводородной кислоты (1:25), перемешивают и накрывают часовым стеклом. Кипятят в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через фильтр с высокой скоростью фильтрации в химический стакан вместимостью 400 мл, фильтр промывают четырьмя порциями воды по 25 мл, добавляя промывные воды в стакан. Осторожно кипятят, упаривая объединенные жидкости примерно до 20 мл. При образовании осадка добавляют 2-3 капли азотной кислоты, нагревают до кипения и охлаждают до комнатной температуры. Полученный концентрированный раствор фильтруют через фильтр с высокой скоростью фильтрации в мерную колбу вместимостью 50 мл. Переносят оставшееся содержимое стакана на 400мл через фильтр в мерную колбу с водой и доводят содержимое мерной колбы водой до объема.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона* (ОФС «Тяжелые металлы»)(исходный раствор свинец-иона).

*Стандартные растворы свинец-иона.* Разводят стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона водой для получения стандартных растворов подходящих концентраций, адаптируемых к линейному или рабочему диапазону используемого прибора. Растворы используют свежеприготовленными.

Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Элементные примеси».

***рН.*** От 4,0 до 10,5. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия», метод 3. 4,0 г бентонита диспергируют в 200 мл воды при энергичном перемешивании для облегчения смачивания.

***Потеря в массе при высушивании***. Не более 3,0 %. В соответствии стребованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании»,способ 1, из 5,0-10,0 г (точная навеска) бентонита. Испытание проводят сразу же после вскрытия первичной упаковки с осушителем.

***Влагоемкость.*** Не менее 13  % при относительной влажности 40 %±5 % и температуре 25±2°С. Не менее 23 % при относительной влажности 80 %±5% и температуре25±2°С. Испытание проводят в соответствии с определением влагоемкости для осушителей.

**Кальция хлорид безводный**

***Описание***. Порошок или гранулы белого цвета.

***Подлинность.***

*1.Качественные реакции*

*1.1* Кальция хлорид безводный должен давать характерную реакцию А на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*1.2.* Кальция хлорид безводный должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Мышьяк.*** Не более 0,0003 %.

*Испытуемый раствор.* 1 г кальция хлорида безводного растворяют в 10 мл воды.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл мышьяк-иона* (ОФС «Мышьяк»)(исходный раствор мышьяк-иона).

*Стандартные растворы мышьяк-иона.* Стандартный раствор 100 мкг/мл мышьяк-иона разводят водой для получения стандартных растворов подходящих концентраций, адаптируемых к линейному или рабочему диапазону используемого прибора. Растворы используют свежеприготовленными.

Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Элементные примеси».

***Фториды***. Не более 0,004 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потенциометрическое титрование».

*Испытуемый раствор.* 1,00 г кальция хлорида безводного помещают в стеклянный стакан вместимостью 150 мл, прибавляют 10 мл воды и, постоянно перемешивая, медленно прибавляют 20 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты для растворения образца, кипятят в течение 1 мин, затем переносят в полимерный стакан вместимостью 250 мл и быстро охлаждают в ледяной воде. Прибавляют 15 мл 1 М раствора натрия цитрата и 10 мл 0,2 М раствора натрия эдетата, перемешивают. При необходимости доводят рН раствора до 5,5±0,1 с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты или 1 М раствора натрия гидроксида. Содержимое полимерного стакана переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 50 мл полученного раствора переносят в полимерный лабораторный стакан вместимостью 125 мл для потенциометрического определения.

*Стандартный раствор 200  мкг/мл фторид-иона* (ОФС «Фториды)».

*Стандартный раствор 5 мкг/мл фторид-иона.* 12,5 мл стандартного раствора 200 мкг/мл фторид-иона помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Растворы сравнения.* В шесть полимерных лабораторных стаканов вместимостью 250 мл помещают 1,0, 2,0, 3,0, 5,0, 10,0 и 15,0 мл стандартного раствора 5 мкг/мл фторид-иона. В каждый из шести cтаканов прибавляют 50 мл воды, 5 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, 10 мл 1 М раствора натрия цитрата и 10 мл 0,2 М раствора натрия эдетата, перемешивают. Раствор из каждого стакана переносят в отдельную мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки. Переносят по 50 мл каждого раствора в отдельные полимерные лабораторные стаканы вместимостью 125 мл для потенциометрического определения.

Измеряют величину потенциала каждого раствора сравнения с помощью подходящего фтор-селективного электрода с использованием подходящего электрода сравнения. Строят калибровочную кривую зависимости значения величины потенциала от содержания фторид-иона в мкг в растворах сравнения.

Измеряют величину потенциала испытуемого раствора и определяют содержание фторид-иона в мкг в образце кальция хлорида безводного по калибровочной кривой. Рассчитывают содержание фторид-иона в процентах.

***Свинец.*** Не более 0,0005 %.

*Испытуемый раствор.*1 г кальция хлорида безводного растворяют в 20 мл воды.

*Стандартный раствор 100мкг/мл свинец-иона* (ОФС «Тяжелые металлы»)(исходный раствор свинец-иона).

*Стандартные растворы свинец-иона.* Разводят стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона водой для получения стандартных растворов подходящих концентраций, адаптируемых к линейному или рабочему диапазону используемого прибора. Растворы используют свежеприготовленными.

Определение проводят в соответствии с ОФС «Элементные примеси».

**Магний и щелочные металлы.** Не более 5 %. 1,0 г кальция хлорида безводного растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,5 г аммония хлорида, перемешивают и кипятят в течение 1 мин. Быстро прибавляют 40 мл 0,5 М раствора щавелевой кислоты и энергично перемешивают до образования осадка. Незамедлительно добавляют 2 капли раствора метилового красного, затем по каплям добавляют раствора аммиака 10 % до тех пор, пока смесь не станет щелочной, охлаждают. Переносят смесь в цилиндр вместимостью 100 мл, доводят водой до 100 мл и оставляют на 4 ч или на ночь. Декантируют прозрачную надосадочную жидкость через сухой фильтр и переносят 50 мл прозрачного фильтрата в платиновую посуду. Прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной и выпаривают смесь на водяной бане до небольшого объема. Осторожно выпаривают оставшуюся жидкость досуха на открытом пламени и продолжают нагревание до тех пор, пока соли аммония не будут полностью разложены и выпарены. Затем прокаливают остаток до постоянной массы при температуре 600±50°C. Масса остатка должна быть не более 25 мг.

***рН*.** От 4,5 до 11,0 (5 % водный раствор). В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия», метод 3.

***Количественное определение.*** Не менее 93,0 % и не более 100,5 % кальция хлорида безводного (CaCl2). Определение проводят методом комплексонометрического титрования в соответствии с ОФС «Комплексонометрическое титрование».

Около 1,5 г (точная навеска) кальция хлорида безводного помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки. К 25,0 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0, 0,1 гхромового тёмно-синего индикаторной смеси или 0,15 мл хромового тёмно-синего раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 Мраствора натрия эдетата соответствует 5,55 мг кальция хлорида безводного СаСl2

***Влагоемкость.*** Не менее 28 % при относительной влажности 80±5 % и температуре 25±2°С. Испытание проводят в соответствии с определением влагоемкости для осушителей.

**Кальция оксид**

***Описание.*** Порошок, слипающийся в комки, белого цвета.

***Подлинность.***

*Качественная реакция.* 1 г кальция оксида встряхивают с 20 мл воды и прибавляют ледяную уксусную кислоту до полного растворения образца. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Вещества, нерастворимые в кислоте.*** Не более 1 %. 5,0 г кальция оксида смешивают при встряхивании с 100 мл воды и прибавляют по каплям хлористоводородную кислоту концентрированную до полного растворения образца. Раствор нагревают до кипения, охлаждают, при необходимости добавляют хлористоводородную кислоту концентрированную для явно кислой реакции среды и фильтруют через тарированный стеклянный фильтр. Осадок на фильтре промывают водой до удаления хлоридов, фильтр с осадком высушивают при 105° С в течение 1 ч, охлаждают и взвешивают.

***Мышьяк.*** Не более 0,0003 %.

*Испытуемый раствор***.** 1 г кальция оксида растворяют в 15 мл 2,7 М раствора хлористоводородной кислоты.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл мышьяк-иона* (ОФС «Мышьяк»)(исходный раствор мышьяк-иона).

*Стандартные растворы мышьяк-иона.* Разводят стандартный раствор 100 мкг/мл мышьяк-иона водой для получения стандартных растворов подходящих концентраций, адаптируемых к линейному или рабочему диапазону используемого прибора.

Растворы используют свежеприготовленными.

Определение проводят в соответствии с ОФС «Элементные примеси».

***Фторид.*** Не более 0,015 %

*Испытуемый образец***.** 1,0 г кальция оксида. Определение показателя проводят так же, как указано для кальция хлорида безводного.

***Свинец*.** Не более 0,0002 %.

*Испытуемый раствор***.** 1 г кальция оксида растворяют в 15 мл 2,7 М раствора хлористоводородной кислоты.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона* (ОФС «Тяжелые металлы»)(исходный раствор свинец-иона).

*Стандартные растворы свинец-иона.* Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона разводят водой для получения стандартных растворов подходящих концентраций, адаптируемых к линейному или рабочему диапазону используемого прибора. Растворы используют свежеприготовленными.

Определение проводят в соответствии с ОФС «Элементные примеси».

***Магний и щелочные металлы*.** Не более 3,6 %. 0,5 г кальция оксида растворяют в 30 мл воды и 15 мл 2,7 М раствора хлористоводородной кислоты. Нагревают раствор, кипятят в течение 1 мин, быстро прибавляют 40 мл 0,5 М раствора щавелевой кислоты и энергично перемешивают. Прибавляют 2 капли раствора метилового красного и нейтрализуют раствором аммиака 10 % для полного осаждения осадка. Нагревают смесь на водяной бане в течение 1 ч, дают остыть. Доводят смесь водой до 100 мл, тщательно перемешивают и фильтруют. Переносят 50 мл прозрачного фильтрата в платиновую посуду, прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной и выпаривают смесь на водяной бане до небольшого объема. Осторожно выпаривают оставшуюся жидкость на открытом пламени досуха и продолжают нагревание до тех пор, пока соли аммония не будут полностью разложены и выпарены. Затем прокаливают остаток до постоянной массы при температуре 800±25°C в платиновом тигле.

***Потеря в массе при прокаливании*.** Не более 10,0 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при прокаливании». Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) кальция оксида, образец прокаливают до постоянной массы в платиновом тигле при 1100 ± 50° С.

***Количественное определение.*** Не менее 95,0 % и не более 100,5 % кальция оксида (CaО) в пересчете на прокаленное вещество. Определение проводят методом комплексонометрического титрования в соответствии с требованиями ОФС «Комплексонометрическое титрование».

1,0 г (точная навеска) прокаленного до постоянной массы кальция оксида (показатель «Потеря в массе при прокаливании») помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 20 мл 2,7 М раствора хлористоводородной кислоты, при необходимости раствор охлаждают, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0, 0,1 гхромового тёмно-синего индикаторной смеси или 0,15 мл хромового тёмно-синего раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 Мраствора натрия эдетата соответствует 2,804 мг кальция оксида (СаО).

***Влагоемкость*.** Не менее 28 % при относительной влажности 80%±5 % и температуре 25±2 °С. Испытание проводят в соответствии с определением влагоемкости для осушителей.

**Молекулярные сита**

Молекулярные сита представляют собой синтетические кристаллические алюмосиликаты, имеющие трехмерную структуру из тетраэдров кремния оксида и алюминия оксида и характеризующиеся точным, однородным, контролируемым размером пор. Поры в молекулярных ситах достаточно велики, чтобы пропускать небольшие молекулы, но в то же время они задерживают более крупные молекулы, что определило их использование в качестве [осушителей](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%81%D1%83%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5) и [адсорбентов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B4%D1%81%D0%BE%D1%80%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D1%82). Молекулярные сита, наиболее часто используемые в качестве осушителей, относятся к типам 3А, 4А, 5А и 13Х с размером пор приблизительно 3–10 Å.

***Подлинность***

*Качественные реакции*

1.1. 0,5 г молекулярного сита смешивают с 2,5 г калия карбоната безводного, нагревают смесь в платиновом тигле до полного расплавления. Охлаждают, прибавляют 5 мл воды и дают отстояться в течение 3 мин. Осторожно нагревают дно тигля, удаляют расплав и переносят его в лабораторный стакан с помощью примерно 50 мл воды. Прибавляют постепенно хлористоводородную кислоту концентрированную до прекращения образования пузырьков, добавляют еще 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к остатку прибавляют 20 мл воды, кипятят и фильтруют через беззольный фильтр. Фильтрат оставляют для проведения второго и третьего определения подлинности. Оставшийся после фильтрации нерастворимый желеобразный остаток кремния двуокиси переносят в платиновую чашку и осторожно прибавляют 5 мл фтористоводородной кислоты, соблюдая при этом необходимые меры предосторожности при работе с опасными реактивами. Остаток должен раствориться, если он не растворяется, то повторно обрабатывают фтористоводородной кислотой. Нагревают раствор и помещают стеклянную палочку для перемешивания с каплей воды на кончике в образовавшиеся пары; капля воды должна помутнеть (кремний).

Оставшийся фильтрат разделяют на две части и проводят следующие испытания.

1.2. К одной части фильтрата прибавляют 6 М раствор аммиака, должен образовываться желеобразный осадок белого цвета, нерастворимый в избытке этого реактива (алюминий).

1.3. К второй части фильтрата прибавляют 1 М раствор натрия гидроксида, должен образовываться осадок белого цвета, который растворяется в избытке этого реактива(алюминий).

***Свинец*.** Не более 0,0005%.

*Испытуемый раствор.* 10,0 г молекулярного сита помещают в стакан вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты, накрывают часовым стеклом и медленно нагревают до кипения. Осторожно кипятят в течение 15 мин, охлаждают и дают отстояться нерастворенному образцу. Декантируют надосадочную жидкость через фильтр (марки Whatman № 4 или аналогичной) в мерную колбу вместимостью 100 мл, оставляя как можно больше нерастворенного образца в стакане. Промывают нерастворенный остаток и стакан тремя порциями по 10 мл горячей воды, каждый раз декантируя промывную воду и профильтровывая ее в колбу. Наконец, промывают фильтр 15 мл горячей воды, охлаждают фильтрат до комнатной температуры, раствор доводят водой до метки.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона* (ОФС «Тяжелые металлы»)(исходный раствор свинец-иона).

*Стандартные растворы свинец-иона.* Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона разводят водой для получения стандартных растворов подходящих концентраций, адаптируемых к линейному или рабочему диапазону используемого прибора. Растворы используют свежеприготовленными.

Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Элементные примеси».

***рН***. От 6,5 до 12,0. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия», метод 3. Суспензия 10,0 г молекулярного сита в 50 мл дегазированной воды.

***Потеря в массе при прокаливании*.** Не более 4,5,0 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при прокаливании».Около 5,0-10,0 г (точная навеска) молекулярного сита прокаливают до постоянной массы при температуре 575±25° С. Испытание проводят сразу же после вскрытия первичной упаковки с осушителем.

***Влагоемкость***. Не менее 15,0 % по массе при 40%±5 % относительной влажности и температуре 25±2°С. Не менее 16,5 % по массе при 80%±5 % относительной влажности и температуре 25±2°С. Испытание проводят в соответствии с определением влагоемкости для осушителей.

**Силикагель**

Силикагель представляет собой высушенный гель, образующийся из перенасыщенных растворов кремниевых кислот. Силикагель получают в виде желеобразного осадка при взаимодействии водного раствора силиката натрия и минеральных кислот; затем осадок промывают и образовавшийся гель обезвоживают (высушивают).

Силикагель имеет пористую структуру, развитую внутреннюю поверхность, состоящую из активных центров (групп - SiOН), расположенных на расстоянии 0,5 нм друг от друга. Поглощающая способность силикагеля зависит от количества и активности таких центров.

***Описание*.** Белые или прозрачные гранулы, сферы или микронизированные частицы.

***Подлинность***

*Качественные реакции*

1.1. 5 мг силикагеля помещают в платиновый тигель смешивают с 0,2 г калия карбоната безводного и прокаливают над горелкой при температуре красного каления в течение около 10 мин. Охлаждают, растворяют расплав в 2 мл свежеперегнанной воды, при необходимости при подогревании, затем медленно добавляют 2 мл аммония молибдата раствора в азотной кислоте; должно наблюдаться темно-желтое окрашивание. Содержимое оставляют для проведения второго определения подлинности.

1.2.Помещают 1 каплю раствора (качественная реакция 1.1) на фильтровальную бумагу, высушивают на воздухе. Прибавляют 1 каплю насыщенного раствора о-толидина в ледяной уксусной кислоте, помещают бумагу над пробиркой с раствором аммиака концентрированным 25 %, на бумаге должно появиться зелено-синее пятно (алюминий).

***Свинец.*** Не более 0,0005%.

*Испытуемый раствор*. 5,0 г силикагеля помещают в стакан вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты, накрывают часовым стеклом и медленно нагревают до кипения. Осторожно кипятят в течение 15 мин, охлаждают и дают отстояться нерастворенному материалу. Декантируют надосадочную жидкость через фильтр (марки Whatman № 3 или аналогичной) в мерную колбу вместимостью 100 мл, оставляя как можно больше нерастворенного образца в стакане. Промывают нерастворенный остаток и стакан тремя порциями по 10 мл горячей воды, каждый раз декантируя промывную воду и профильтровывая в колбу. Наконец, промывают фильтр 15 мл горячей воды, охлаждают фильтрат до комнатной температуры и объем раствор доводят водой до метки.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона* (ОФС «Тяжелые металлы»)(исходный раствор свинец-иона).

*Стандартные растворы свинец-иона.* Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона разводят водой для получения стандартных растворов подходящих концентраций, адаптируемых к линейному или рабочему диапазону используемого прибора. Растворы используют свежеприготовленными.

Определение проводят в соответствии с ОФС «Элементные примеси».

***Растворимые ионизируемые соли*** (как натрия сульфат Na2SO4)**.** Электропроводностьобразца силикагеля не должна превышать электропроводность стандартного раствора (эквивалентна не более 5,0 %).(ОФС«Электропроводность»).

*Испытуемый образец.* 5,0 г силикагеля, предварительно высушенного, в соответствии с требованиями для показателя «Потеря в массе при высушивании», смешивают со 150 мл воды в течение не менее 5 мин в высокоскоростной мешалке. Фильтруют под вакуумом в мерную колбу вместимостью 250 мл и промывают мешалку и фильтр 100 мл воды порциями, прибавляя промывные воды к фильтрату и доводят объем раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* 1 мг/мл безводного натрия сульфата.

Определяют электропроводность испытуемого образца и стандартного раствора с помощью подходящей аппаратуры (ячейки электропроводности) для измерения.

***рН***. От 4,0 до 8,0. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия», метод 3. Суспензия 1,0 силикагеля в 20 мл воды.

***Потеря в массе при высушивании*.** Не более 3,0,0 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании».Около 5,0-10,0 г (точная навеска) силикагеля высушивают в течение 3 ч при температуре 145° С. Испытание проводят сразу же после вскрытия первичной упаковки с осушителем.

***Количественное определение.*** Не менее 94,0 % кремния диоксида (SiO2) в пересчете на прокаленный силикагель.

Около 1,0 г (точная навеска) предварительно высушенного в соответствии с требованиями для показателя «Потеря в массе при высушивании», помещают в предварительно взвешенный платиновый тигель, прокаливают при 1000±25 °С до постоянной массы, охлаждают в эксикаторе и взвешивают, чтобы получить массу прокаленного образца (*m1*). Смачивают остаток несколькими каплями спирта, прибавляют 3 капли серной кислоты концентрированной, затем прибавляют количество фтористоводородной кислоты, достаточное для покрытия смоченного образца. Выпаривают досуха при температуре 100±5° С, затем прибавляют несколько миллилитров фтористоводородной кислоты, достаточной для покрытия образца, осторожно вращают тигель, чтобы смыть смесь с краев, и снова выпаривают досуха, следя за тем, чтобы образец не разбрызгивался при высыхании. Нагревают тигель до красного каления, прокаливают остаток при 1000±25 °С в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе и взвешивают, чтобы получить итоговую массу (*m2*). Если остается остаток, повторяют процедуру, начиная с добавления фтористоводородной кислоты, пока не будет получена постоянная масса. Разница между массой прокаленного образца и итоговой массой (*m1* - *m2)* представляет собой массу (в граммах) кремния диоксида (SiO2) в изначально прокаленном образце. Рассчитывают содержание кремния диоксида в процентах по массе.

***Влагоемкость.*** Не менее 19 % по массе при 40 % ±5% относительной влажности и температуре 25 ± 2°С. Не менее 27% по массе при 80%±5 % относительной влажности и температуре 25±2°С. Испытание проводят в соответствии с определением влагоемкости для осушителей.