**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы на основе полипропилена для парентеральных и офтальмологических лекарственных форм** |  | **ОФС.1.1.2.0022** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Полипропилен, используемый как упаковочный материал для парентеральных и офтальмологических лекарственных форм, состоит из гомополимера пропилена, из сополимера пропилена с содержанием не более 25 % этилена, а также представляет смесь (сплав) полипропилена с содержанием не более 25 % полиэтилена.

Упаковочный материал на основе полипропилена применяют для производства упаковки (флаконы, бутылки, ампулы, пакеты и др.), укупорочных средств, средств дозирования, плёнки (как полуфабриката для получения упаковки) и других компонентов упаковки, предназначенных для лекарственных препаратов, выпускаемых в виде парентеральных и офтальмологических лекарственных форм.

**Особенности технологии**

В зависимости от цели предполагаемого назначения в полипропилен вводят добавки для оптимизации его химических, физических и механических свойств.

Полипропилен может содержать не более трёх антиоксидантов, одно или несколько смазывающих или антиадгезивных веществ, а также титана диоксид в качестве средства, обеспечивающего непрозрачность, предназначенного для защиты от света.

Если иное не обосновано, добавки выбирают из перечня, в котором указано их максимально допустимое содержание:

- бутилгидрокситолуол – не более 0,125 %;

- пентаэритритилтетракис[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)пропионат] – не более 0,3 %;

- 1,3,5-трис (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)- S-триазин-2,4,6 (1Н,3Н,5Н)-трион – не более 0,3 %;

- октадецил-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионат – не более 0,3 %;

-этилен-бис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] – не более 0,3 %;

- диоктадецилдисульфид – не более 0,3 %;

- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол – не более 0,3 %;

- 2,2'-бис(октадецилокси)-5,5'-спироби[1,3,2-диоксафосфинан] – не более 0,3 %;

- дидодецил-3,3'-тиодипропионат – не более 0,3 %;

- диоктадецил-3,3' -тиодипропионат – не более 0,3 %;

- трис[2,4-ди-*трет*-бутилфенил]фосфит – не более 0,3 %.

Общая сумма перечисленных выше антиоксидантных добавок не должна превышать 0,3 %.

Количество следующих добавок:

- гидротальцита – не более 0,5 %;

- алканамидов – не более 0,5 %;

- алкенамидов – не более 0,5 %;

- натрия алюмосиликат – не более 0,5 %;

- кремния диоксида – не более 0,5 %;

- натрия бензоата – не более 0,5 %;

- эфиров и солей жирных кислот – не более 0,5 %;

- тринатрия фосфата – не более 0,5 %:,

- жидкого парафина (вазелинового масла) – не более 0,5 %;

- цинка оксида – не более 0,5 %;

- талька – не более 0,5 %;

- магния оксида – не более 0,2 %;

- кальция стеарат или цинка стеарат или их сумма – не более 0,5 %;

- титана диоксида, только для материалов упаковки предназначенных для офтальмологических лекарственных препаратов – не более 4 %.

Упаковочный материал должен выдерживать дополнительные испытания на соответствующие добавки (при их наличии).

Полипропилен выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации представляет собой полупрозрачные пластинки различной толщины, плёнку, первичную упаковку, укупорочные средства или другие комплектующие элементы упаковки.

Размягчается при температуре около 120°С.

Общие требования к упаковочным материалам и упаковке из полимерных материалов для лекарственных средств приведены в ОФС «Упаковка лекарственных средств», ОФС «Упаковка и укупорочные средства из полимерных материалов для фармацевтического применения».

Упаковочные материалы на основе полипропилена, предназначенные для парентеральных и офтальмологических лекарственных форм, должны обеспечивать возможность стерилизации произведённой упаковки в соответствии с ОФС «Стерилизация».

**Свойства**

***Растворимость.*** Растворим в горячих ароматических углеводородах, практически нерастворим в воде, этаноле, гексане, метаноле.

Идентификация

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца полипропилена, в диапазоне от 3800 см-1 до 650 см-1, должен соответствовать спектру стандартного образца полипропилена и иметь максимумы при следующих волновых числах (допустимое отклонение ±5 см-1): 1375 см-1; 1170 см-1; 995 см-1; 973 см-1.

Для определения к 0,25 г испытуемого образца полипропилена прибавляют 10 мл толуола и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель раствора помещают на плёнку натрия хлорида или на диск калия бромида и выпаривают растворитель в сушильном шкафу при температуре 80 °С.

Если испытуемый образец представляет собой пластинку или плёнку, то идентификацию выполняют непосредственно на отрезанном кусочке подходящего размера.

*2. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца полипропилена должна соответствовать термограмме стандартного образца полипропилена.

В тигель помещают 12 мг испытуемого образца. Регистрируют термограммы испытуемого и стандартного образцов в атмосфере азота при температурах от комнатной до 30° С выше температуры плавления. Достигнутую температуру поддерживают в течение 10 мин, затем охлаждают до 50 °С ниже температуры кристаллизации со скоростью от 10 до 20 °С в мин.

*3. Качественная реакция* (для непрозрачного материала).В платиновом тигле смешивают 20 мг испытуемого образца с 1 г калия гидросульфата и нагревают до полного расплавления. После охлаждения прибавляют 20 мл серной кислоты разведённой, осторожно нагревают и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 1 мл фосфорной кислоты и 1 мл водорода пероксида. Появляется оранжево-жёлтое окрашивание, если испытуемый образец содержит добавку титана диоксида.

**Испытания**

***Плотность****.* От 0,880 до 0,913г/см3 (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

***Пробоподготовка***

Образцы полипропилена для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (пластин, листов, плёнки и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы и жидкости, полученные экстрагированием полипропилена различными растворителями. Испытуемый образец, предназначенный для экстрагирования, при необходимости, разрезают на части с максимальной длиной стороны не более 1 см и подготавливают несколько испытуемых растворов, проводя экстрагирование упаковочного материала на основе полипропилена водой (испытуемый раствор А), толуолом (испытуемый раствор Б) и кислотой (испытуемый раствор В).

*Испытуемый раствор А*. В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 25 г испытуемого образца, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения полученный раствор фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Пористость стеклянных фильтров») в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют в течение 4 ч после приготовления.

*Испытуемый раствор Б*. В коническую колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 2,0 г испытуемого образца, 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 «Пористость стеклянных фильтров») в мерную колбу объёмом 250 мл. Промывают колбу для экстрагирования и фильтр 25 мл смеси толуол-метанол в соотношении 40:60, полученную промывную жидкость прибавляют к фильтрату в мерную колбу и доводят объём раствора той же смесью растворителей до метки.

Параллельно готовят контрольный раствор.

*Испытуемый раствор В.* В коническую колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 100 г испытуемого образца, прибавляют 250 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Охлаждают и декантируют раствор.

***Прозрачность раствора.*** Опалесценция испытуемого раствора А не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

***Цветность раствора.*** Испытуемый раствор А должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Кислотность или щёлочность*

К 100 мл испытуемого раствора А прибавляют 0,15 мл БКФ (BRP) индикатора раствора. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К 100 мл испытуемого раствора А прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться с жёлтой на оранжевую при прибавлении не более 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

***Восстанавливающие вещества***

В колбу с притёртой пробкой вместимостью 100 мл помещают 20,0 мл испытуемого раствора А, 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 1 г калия йодида и немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – 0,25 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды вместо 20,0 мл испытуемого раствора А*.*

Разность между израсходованным объёмом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого растворов не должна превышать 0,5 мл.

***Алюминий***

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

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор В*.*

*Калибровочные растворы.* Разводят алюминия стандартный раствор 200 мкг/мл хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

Измеряют величину эмиссии алюминия при длине волны 396,15 нм, регулируя спектральный фон на уровне 396,25 нм.

Проверяют отсутствие алюминия в используемой хлористоводородной кислоте.

***Хром***

Не более 0,000005 %. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой»).

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор В*.*

*Калибровочные растворы.* Разводят стандартный раствор 100 мкг/мл хром-иона смесью хлористоводородной кислоты и воды (2:8, об/об).

Измеряют величину эмиссии хрома при длине волны 205,55 нм, регулируя спектральный фон на уровне 205,50 нм.

Проверяют отсутствие хрома в используемой хлористоводородной кислоте.

***Титан***

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

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор В*.*

*Калибровочные растворы.* Разводят титана стандартный раствор 100 мкг/мл хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

Измеряют величину эмиссии титана при длине волны 336,12 нм, регулируя спектральный фон на уровне 336,16 нм.

Проверяют отсутствие титана в используемой хлористоводородной кислоте.

***Ванадий***

Не более 0,00001%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой»)

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор В*.*

*Калибровочные растворы.* Разводят ванадия стандартный раствор 1 мг/мл смесью хлористоводородная кислота концентрированная—вода в соотношении 2:8 (о/о).

Измеряют величину эмиссии ванадия при длине волны 292,40 нм, регулируя спектральный фон на уровне 292,35 нм.

Проверяют отсутствие ванадия в используемой хлористоводородной кислоте.

***Цинк***

Не более 0,0001 %. Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 1).

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор В*.*

*Калибровочные растворы.* Разводят цинка стандартный раствор 10 мкг/мл хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа с полым цинковым катодом; |
| Длина волны | 213,9 нм; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя |

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлористоводородной кислоте.

***Тяжёлые металлы***

Не более 0,00025 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3 Б).

*Испытуемый раствор*. Упаривают 50 мл испытуемого раствора В на водяной бане до объёма 5 мл, доводят объём раствора водой до 20 мл. Для определения используют 12 мл полученного раствора.

*Раствор сравнения.* Стандартный раствор свинца 10 мкг/мл 2,5 мл доводят водой до 10 мл.

***Сульфатная зола*.** Не более 1,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 5 г (точная навеска) испытуемого образца. Испытание не распространяется на полипропилен, который содержит добавку титана диоксида.

В зависимости от состава упаковочных материалов на основе полипропилена, проводят полностью или частично дополнительные испытания.

***Фенольные антиоксиданты***

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 300:700.

*Растворитель.* Ацетонитрил—тетрагидрофуран 50:50.

*Испытуемый раствор.* Выпаривают 50 мл испытуемого раствора Б досуха под вакуумом при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 5,0 мл растворителя.

*Контрольный раствор.* Готовят из контрольного раствора, соответствующего испытуемому раствору Б*.*

Готовят только те стандартные растворы, которые необходимы для определения фенольных антиоксидантов, входящих в состав испытуемого образца – полипропилена.

*Стандартный раствор А.* Растворяют 25,0 мг фармакопейного стандартного образца бутилгидрокситолуола и 60,0 мг фармакопейного стандартного образца этилен-бис[3,3-бис[3- (1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] в растворителе. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного стандартного образца пентаэритритилтетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат] и 60,0 мг фармакопейного стандартного образца 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил- 1,3,5-бензолтриил) трисметилен)] трифенол в растворителе. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор В.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного стандартного образца  октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат и 60,0 мг фармакопейного стандартного образца трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит в 10 мл метиленхлорида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор Г.* Растворяют 25,0 мг фармакопейного стандартного образца бутилгидрокситолуола в 10 мл растворителя. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Д.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного стандартного образца этилен-бис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] в 10 мл растворителя. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Е.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного 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 в 10 мл растворителя. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Ж.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного стандартного образца пентаэритритилтетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат] в 10 мл растворителя. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор И.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного стандартного образца 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил- 1,3,5-бензолтриил) трисметилен)] трифенол в 10 мл растворителя. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор К.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного стандартного образца  октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат в 10 мл метиленхлорида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Стандартный раствор Л.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного стандартного образца трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил) фосфит в 10 мл метиленхлорида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Метод 1*. Испытание проводят, если в испытуемом образце содержатся добавки бутилгидрокситолуола и/или этилен-бис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования  | 30 мин. |

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора А *разрешение (Rs*) между пиками добавок бутилгидрокситолуола и этилен-бис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме испытуемого раствора имеются только пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе исследуемого образца, и незначительные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

*Расчёт содержания добавок.* Для добавок бутилгидрокситолуола и/или этилен-бис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] используют концентрацию соответствующих веществ в стандартных растворах Г или Д.

- бутилгидрокситолуола – не более 0,125%;

- этилен-бис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] – не более 0,3 %.

*Метод 2*. Испытание проводят, если испытуемый образец содержит одну или несколько следующих добавок-антиоксидантов:

- пентаэритритилтетракис[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.

Испытание проводят по методу 1 со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—тетрагидрофуран—ацетонитрил 100:300:600

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора Б  *разрешение (Rs*) между пиками добавок пентаэритритилтетракис [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 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме стандартного образца В *разрешение (Rs*) между пиками добавок октадецил-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат и трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме испытуемого раствора имеются только пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе исследуемого образца, и незначительные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

*Расчёт содержания добавок.* Для исследуемых добавок используют концентрацию соответствующих веществ в стандартных растворах Ж, И, К, Л и/или Е. Содержание каждой из добавок 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 должно быть не более 0,3 %.

***Нефенольные антиоксиданты***

Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254.

*Испытуемый раствор.* Выпаривают 100 мл испытуемого раствора Б досуха под вакуумом при температуре 45°С. Остаток растворяют в 2 мл метиленхлорида подкисленного.

*Стандартный раствор М.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 60,0 мг фармакопейного стандартного образца 2,2'-бис (октадецилокси)-5, 5'-спироби [1,3,2-диоксафосфинан], растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом подкисленным до метки.

*Стандартный раствор Н.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 60,0 мг фармакопейного стандартного образца диоктадецил дисульфида, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом подкисленным до метки.

*Стандартный раствор П.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 60,0 мг фармакопейного стандартного образца дидодецил 3,3' –тиодипропионат, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом подкисленным до метки.

*Стандартный раствор Р.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 60,0 мг фармакопейного стандартного образца диоктадецил 3,3' –тиодипропионат, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом подкисленным до метки.

*Стандартный раствор С.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 60,0 мг фармакопейного стандартного образца дидодецил 3,3' -тиодипропионат и 60 мг стандартного образца диоктадецил 3,3' –тиодипропионат, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом подкисленным до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Гексан.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метиленхлорид.

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

*Хроматографирование А:* расстояние, пройденное *ПФА* от линии старта должно быть не менее 18 см; высушивание – на воздухе.

*Хроматографирование Б:* расстояние, пройденное *ПФБ* от линии старта должно быть не менее 17 см; высушивание – на воздухе.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора С в основной зоне адсорбции должны проявляться два чётких пятна.

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

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

*Пластинка.* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254.

*Испытуемый раствор.* Готовят так же, как описано в разделе нефенольные антиоксиданты.

*Стандартный раствор Т.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг фармакопейного стандартного образца стеариновой кислоты, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор У.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 40,0 мг фармакопейного стандартного образца олеамида, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор Ф.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 40,0 мг фармакопейного стандартного образца эрукамида, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Метод 1

*Подвижная фаза (ПФ).* Этанол безводный— триметилпентан 25:75

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

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

*Детектирование.* Пластинку опрыскивают раствором 2 г/л дихлорфенолиндофенола натриевой соли в этаноле и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 С в течение нескольких минут для усиления интенсивности.

На хроматограмме испытуемого раствора зоны адсорбции, соответствующие добавке «стеариновая кислота», должны быть идентичны по расположению (Rf около 0,5) и не более интенсивны, чем зона адсорбции на хроматограмме стандартного раствора Т.

Метод 2

*Подвижная фаза А (ПФА).* Гексан.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол— метиленхлорид 5:95.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и стандартных растворов У и Ф.

*Хроматографирование А:* расстояние, пройденное ПФА от линии старта должно быть не менее 13 см; высушивание – на воздухе.

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

*Детектирование.* Пластинку опрыскивают раствором 40 г/л фосфорномолибденовой кислоты в этаноле и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 ºС до появления зон адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зоны адсорбции, соответствующие добавкам олеамида или эрукамида, должны быть идентичны по расположению (Rf около 0,2) и не более интенсивны, чем соответствующие зоны адсорбции на хроматограммах стандартных растворов У и Ф.