ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.1.2.0028

Вводится впервые

ЦИКЛООЛЕФИНОВЫЕ СОПОЛИМЕРЫ

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Полностью насыщенные термопластичные сополимеры, полученные полимеризацией цикло-олефина (например, бицикло[2.2.1]гепт-2-ена) и этилена (этена).

2. ПРОИЗВОДСТВО

Цикло-олефиновые сополимеры могут содержать органические добавки, полученные из каучукоподобных гидрированных сополимеров стирол-бутадиена (этенилбензола и бута-1,3-диена) или стирол-изопрена (этенилбензола и 2-метилбута-1,3-диена), для сохранения прозрачности полимера и его оптических свойств после стерилизации паром.

Если иное не обосновано, добавки выбирают из перечня, представленного ниже, в котором указаны максимально допустимые содержания для каждого вещества:

- пентаэритритил тетракис[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионат] (добавка 09 к полимерным материалам): не более 0,3 %;

- алканамиды: не более 0,5 %;

- алкенамиды: не более 0,5 %.

В процессе производства могут быть добавлены катализаторы. Данные вещества могут экстрагироваться из полимерного материала (см. испытание *Экстрагируемые алюминий, никель, титан, цинк и цирконий*).

Качественный и количественный состав каждой производственной партии должен соответствовать типовому образцу (*ОФС «Полимерные*

ПРОЕКТ

первичные упаковки и укупорочные средства для фармацевтического применения»).

3. СВОЙСТВА

***Описание*:** порошок, шарики или гранулы.

Размягчается при температуре от 70 °С до 180 °С.

***Растворимость*:** практически нерастворим в воде, растворим в циклогексане и в нагретых ароматических углеводородах, практически нерастворим в этаноле безводном и метаноле.

4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Максимальный размер стороны образца испытуемого материала не должен превышать 1 см.

А. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Испытуемый образец. К 0,25 г испытуемого материала прибавляют 10 мл *толуола Р* и кипятят с обратным холодильником в течение приблизительно 15 мин. Несколько капель полученного раствора наносят на пластинку из натрия хлорида или на диск из *калия бромида Р* и выпаривают растворитель в сушильном шкафу при температуре 80 °С.

Альтернативно, спектр может быть записан непосредственно или на прессованных при нагревании плёнках с помощью режима нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО, ATR).

Образец сравнения: типовой образец.

Б. Если испытуемый материал содержит добавку 09 к полимерным материалам, он должен выдерживать требования дополнительного испытания *Фенольные антиоксиданты (добавка 09 к полимерным материалам)*; если испытуемый материал содержит алканамиды или алкенамиды, он должен выдерживать требования дополнительного испытания *Амиды* (см. раздел *Дополнительные испытания*).

ПРОЕКТ

5. ИСПЫТАНИЯ

Максимальный размер стороны образца испытуемого материала не должен превышать 1 см.

Раствор S1. 25 г испытуемого материала помещают в колбу с *водой Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 500 мл и кипятят с обратным холодильником в течение пяти часов. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и декантируют. Часть раствора оставляют для испытаний *Прозрачность раствора* и *Цветность раствора*, остальную часть фильтруют через пористый стеклянный фильтр (ПОР 16) (*ОФС «Пористость стеклянных фильтров»*). Раствор используют в течение четырёх часов после приготовления. Готовят контрольный раствор S1.

Раствор S2. 2,0 г испытуемого материала помещают в колбу, прибавляют 80 мл *толуола Р* и кипятят, при постоянном перемешивании, с обратным холодильником в течение 90 мин. Охлаждают до температуры 60 °С и прибавляют при постоянном перемешивании 120 мл *метанола Р*. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют раствор через пористый стеклянный фильтр (ПОР 16) (*ОФС «Пористость стеклянных фильтров»*). Колбу и фильтр промывают 25 мл смеси 40 мл *толуола Р* и 60 мл *метанола Р*, к фильтрату прибавляют промывную жидкость и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 250 мл. Готовят контрольный раствор S2.

Раствор S3. 100 г испытуемого материала помещают в колбу, прибавляют 250 мл раствора 10,3 г/л *хлороводородной кислоты Р* и кипятят, при постоянном перемешивании, с обратным холодильником в течение одного часа. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и декантируют. Готовят контрольный раствор S3.

Чистота используемых реактивов должна соответствовать целям испытания.

ПРОЕКТ

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*). Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность раствора (*ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II*). Раствор S1 должен быть бесцветным.

Кислотность или щёлочность. К 100 мл раствора S1 прибавляют 0,15 мл *БКФ (BRP) индикатора раствора Р*. Окраска индикатора должна изменяться на синюю при прибавлении не более 1,5 мл *0,01 М раствора натрия гидроксида*. К 100 мл раствора S1 прибавляют 0,2 мл *метилового оранжевого раствора Р*. Окраска индикатора должна изменяться с жёлтой на оранжевую при прибавлении не более 1,0 мл *0,01 М раствора хлороводородной кислоты*.

Оптическая плотность (*ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»*). Не более 0,2. Определение проводят с использованием раствора S1 в области длин волн от 220 нм до 340 нм.

Восстанавливающие вещества. К 20,0 мл раствора S1 прибавляют 1 мл *серной кислоты разбавленной Р* и 20,0 мл *0,002 М раствора калия перманганата*. Кипятят с обратным холодильником в течение трёх мин и немедленно охлаждают. Прибавляют 1 г *калия йодида Р* и немедленно титруют *0,01 М раствором натрия тиосульфата* в присутствии 0,25 мл *крахмала раствора Р* в качестве индикатора. Параллельно проводят контрольный опыт, используя контрольный раствор S1. Разность между объёмами титрования должна быть не более 0,5 мл.

Экстрагируемые алюминий, никель, титан, цинк и цирконий.

Содержание экстрагируемых элементных примесей алюминия, никеля, титана, цинка и циркония определяют в растворе S3 с использованием аналитической методики, валидированной в соответствии с *ОФС «Определение элементных примесей»*.

Расчет содержания примесей:

ПРОЕКТ

- для каждой элементной примеси вычитают значение, полученное для контрольного раствора из значения, полученного для испытуемого раствора.

Экстрагируемые элементы в полимерных материалах для фармацевтического применения (*ОФС «Экстрагируемые элементы в полимерных материалах для фармацевтического применения»*).

Экстрагируемые элементные примеси, отличные от алюминия, никеля, титана, цинка и циркония, определяют в соответствии с *ОФС «Экстрагируемые элементы в полимерных материалах для фармацевтического применения»*.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 1,0 %.

Определение проводят с использованием 5,0 г испытуемого материала.

6. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Испытания проводят, только если этого требует заявленный состав испытуемого материала.

Фенольные антиоксиданты (добавка 09 к полимерным материалам). Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

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

Испытуемый раствор. 50 мл раствора S2 досуха выпаривают в вакууме при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 5,0 мл смеси растворителей. Готовят контрольный раствор, используя контрольный раствор S2.

Раствор сравнения (а). 60,0 мг фармакопейного стандартного образца *добавки 09 к полимерным материалам* растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объёма 25,0 мл.

Раствор сравнения (б). 60 мг фармакопейного стандартного образца *добавки 09 к полимерным материалам* и 60 мг фармакопейного стандартного образца *добавки 10 к полимерным материалам* растворяют в 10 мл смеси

ПРОЕКТ

растворителей. 2 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объёма 50 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии, октадецилсилильным эндкепированным Р* с размером частиц 5 мкм;

– *подвижная фаза*: *вода для хроматографии Р–тетрагидрофуран Р–ацетонитрил Р* (10:30:60 *об/об/об*);

– *скорость потока*: 1,5 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл;

– *время хроматографирования*: 30 мин.

Пригодность хроматографической системы:

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками добавки 09 к полимерным материалам и добавки 10 к полимерным материалам на хроматограмме раствора сравнения (б);

На хроматограмме испытуемого раствора отображаются только пик добавки 09 к полимерным материалам и незначительные пики, которые также могут присутствовать на хроматограмме контрольного раствора.

Расчет содержания в процентах:

– используют концентрацию добавки 09 к полимерным материалам в растворе сравнения (а).

Предел содержания:

– *добавка 09 к полимерным материалам*: не более 0,3 %.

Амиды. Тонкослойная хроматография (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 100 мл раствора S2 досуха выпаривают в вакууме при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 2 мл *метиленхлорида подкисленного Р*.

Раствор сравнения (а). 40 мг фармакопейного стандартного образца

ПРОЕКТ

добавки 20 к полимерным материалам растворяют в 20 мл *метиленхлорида Р*.

Раствор сравнения (б). 40 мг фармакопейного стандартного образца *добавки 21 к полимерным материалам* растворяют в 20 мл *метиленхлорида Р*.

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254} Р*;

– *подвижная фаза А*: *гексан Р*;

– *подвижная фаза Б*: *метанол Р–метиленхлорид Р* (5:95 *об/об*);

– *объём наносимой пробы*: 10 мкл.

– *Пробег фронта подвижной фазы А*: на расстоянии 13 см с использованием подвижной фазы А;

– *высушивание А*: на воздухе.

– *Пробег фронта подвижной фазы Б*: на расстоянии 10 см с использованием подвижной фазы Б;

– *высушивание Б*: на воздухе.

– *детектирование*: опрыскивают раствором 40 г/л *фосфорномолибденовой кислоты Р* в *этаноле безводном Р* и нагревают при температуре 120 °С до появления зон адсорбции.

Пределы содержания: любые зоны адсорбции добавки 20 к полимерным материалам и добавки 21 к полимерным материалам на хроматограмме испытуемого раствора должны иметь схожее положение (R_f = около 0,2), но не должны быть интенсивнее соответствующих зон адсорбции на хроматограммах растворов сравнения (а) и (б).

Примечание: перечень добавок к полимерным материалам указан в ОФС «Добавки к полимерным материалам».

ПРОЕКТ