**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы на основе ОФС**

**полиэтилена с добавками для**

**парентеральных и офтальмологических**

**лекарственных форм Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к упаковочным материалам на основе полиэтилена высокого давления с добавками, предназначенным для производства упаковки для парентеральных и офтальмологических лекарственных форм.

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

Полиэтилен высокого давления (низкой плотности) с добавками получают полимеризацией этилена при высоком давлении в присутствии катализатора или сополимеризацией этилена с содержанием гомологов высших алкенов (от С3 до С10) не более 25 %.

Для придания упаковке, предназначенной для парентеральных и офтальмологических лекарственных средств, необходимых химических, физических, механических свойств и обеспечения возможности использовать полимерный материал по назначению, в базовые марки полиэтилена высокого давления вводят определенное количество добавок, получая различные композиции полиэтилена с добавками.

Состав (рецептура) композиций полиэтилена с добавками многообразен. Как правило, может быть введено не более трех добавок-атиоксидантов, одна или несколько добавок, обладающих смазывающими или антиблокирующими функциональными свойствами. В качестве добавки для полиэтилена, предназначенного для упаковки, обеспечивающей защиту от действия света и придающей полиэтилену свойство непрозрачности, используют титана диоксид.

Для упаковки, предназначенной для парентеральных и офтальмологических лекарственных форм, полиэтилен высокого давления должен содержать определенное количество добавок. Так, в полиэтилене должно быть 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;

Общая сумма антиоксидантных добавок должна быть не более 0,3%. Количество следующих добавок должно быть не более 0,5%: гидротальцит, алканамиды, алкенамиды, натрия алюмосиликат, кремния диоксид, натрия бензоат, эфиры и соли жирных кислот, натрия фосфат, вазелиновое масло, цинка оксид, кальция стеарат или цинка стеарат или их смесь. Добавки магния оксида должно быть не более 0,2 %. Для полиэтилена, используемого для производства упаковки офтальмологических лекарственных форм, содержание титана диоксида должно быть не более 4 %.

Упаковочные материалы на основе полиэтилена высокого давления с добавками применяют для производства различных видов и типов первичной упаковки (бутылок, флаконов, пакетов, ампул и др.), пленки полиэтиленовой, компонентов упаковки (укупорочных средств, средств дозирования и др.) предназначенных для лекарственных препаратов, выпускаемых в виде парентеральных и офтальмологических лекарственных форм.

Упаковка, полученная на основе полиэтилена высокого давления с добавками, должна обеспечивать возможность стерилизации лекарственных препаратов для парентерального и офтальмологического применения в соответствии с требованиями и методами, указанными в ОФС «Стерилизация».

ИСПЫТАНИЯ

***Подготовка образцов.*** Образцы полиэтилена высокого давления с добавками для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (пленки, пластин, листов, готовой упаковки и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы, полученные экстрагированием полимера 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 полиэтилена высокого давления с добавками 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 для инъекций 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 вместимостью 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.

Параллельно готовят контрольный раствор.

*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.** Полиэтилен высокого давления с добавками выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации полиэтилен высокого давления с добавками может представлять собой прозрачную пленку, пластинки различной толщины, готовую упаковку или комплектующие элементы упаковки.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца полиэтилена высокого давления, снятый в области от 3800 до 650 см-1, должен соответствовать спектру стандартного образца полиэтилена высокого давления с добавками и иметь максимумы при следующих волновых числах (допустимое отклонение ±5 см-1): 2915 см-1 , 2848 см-1, 1471 см-1, 1465 см-1,729 см-1 , 719 см-1 .

*Подготовка образца.* К 0,25 г испытуемого материала полиэтилена высокого давления с добавками 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 по методу нарушенного полного отражения.

*2. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца полиэтилена высокого давления с добавками должна соответствовать термограмме стандартного образца полиэтилена высокого давления с добавками.

В тигель помещают около 12 мг исследуемого образца и проводят испытание в соответствии с ОФС «Термический анализ». Регистрируют термограммы испытуемого и стандартного образцов в атмосфере азота при температуре в диапазоне от 40 до 200°С со скоростью нагревания, варьирующей от 2 до 10°С в мин, после чего охлаждают до 40°С со скоростью от 2 до 10°С в мин.

*3. 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 раствора концентрированного Появляется оранжево-желтое окрашивание, если материал содержит добавку титана диоксида.

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

**Относительная плотность**. От 0,890 до 0,965 (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

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

Размягчается при температуре от 70 до 140°С.

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

**Цветность раствора.** *Образец 1* 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 0,5 мл.

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

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор.* Готовят разбавлением стандартного раствора 200 мг/мл алюминий-иона 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.

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

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор 100 мкг/мл хром-иона.* Около 0,283 г (точная навеска) K2Cr2O7 помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Стандартные растворы.* Готовят разбавлением стандартного раствора 100 мкг/мл хром-иона смесью хлористоводородной кислоты и воды (2:8, об/об).

Длина волны: измеряют интенсивность 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 для полиэтилена, содержащего 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.

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

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор* *1 г/л ванадий-иона.* Около 0,230 г аммония ванадата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят тем же растворителем до 100 мл.

*Стандартные растворы.* Готовят разбавлением стандартного раствора 1 г/л ванадия-иона раствором, состоящим из 2 частей хлористоводородной кислоты концентрированной и 8 частей воды.

Длина волны: измеряют интенсивность 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 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.

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

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор* *1 г/л циркония-иона.* Около 0,293 г цирконила нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси 2 объемов хлористоводородной кислоты концентрированной и 8 объемов воды и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки.

*Стандартный раствор.* Готовят разбавлением стандартного раствора 1 г/л циркония-иона раствором, состоящим из 2 частей хлористоводородной кислоты концентрированной и 8 частей воды.

Длина волны: измеряют интенсивность эмиссии циркония при длине волны 343,82 нм, регулируя спектральный фон на уровне 343,92 нм.

Проверяют отсутствие циркония 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 мг/мл эталона 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 полиэтилен, который содержит добавку титана диоксида, добавляемую для придания непрозрачности материалу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Испытания проводят в случае их применимости к составу полиэтилена высокого давления с добавками, используемого для упаковки парентеральных и офтальмологических лекарственных форм.

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

*Растворитель*: 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 растворителя. 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 метиленхлорида. 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 испытуемого материала - полиэтилена высокого давления с добавками.

*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 растворителе. 2,0 мл полученного раствора доводят растворителем 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 растворителе. 2,0 мл полученного раствора доводят растворителем до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор В.* Готовить 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 метиленхлорида. 2,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Г.* 25,0 мг стандартного образца бутилгидрокситолуола растворяют в 10 мл растворителя. 2,0 мл полученного раствора доводят растворителем 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 растворителя. 2,0 мл полученного раствора доводят растворителем 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 растворителя. 2,0 мл полученного раствора доводят растворителем 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 растворителя. 2,0 мл полученного раствора доводят растворителем 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 растворителя. 2,0 мл полученного раствора доводят растворителем 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 метиленхлорида. 2,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Л.* Готовить непосредственно перед использованием. 60,0 мг стандартного образца трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит растворяют в 10 мл метиленхлорида. 2,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом 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].

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | нержавеющая сталь25 × 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 8,0 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.

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 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;

- 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 антиоксидантов, входящих в состав полиэтилена высокого давления с добавками.

***Метод 3****.* Если испытуемый материал содержит октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат и/или трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит, то испытание выполняют по методу 1 со следующими изменениями.

*Подвижная фаза*: вода, 2-пропанол, метанол (5:45:50,об/об);

*Скорость потока*:1,5 мл/мин.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора 2, соответствующего контрольного раствора, стандартных растворов В, К или Л или стандартных растворов К и Л.

*Пригодность хроматографической системы*:

- *разрешение*: 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 на хроматограмме стандартного раствора В;

- на хроматограмме испытуемого раствора 2 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 2 не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограммах стандартных растворов К или Л.

**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 М.* 60,0 мг стандартного образца 2,2'-бис (октадецилокси)-5, 5'-спироби [1,3,2-диоксафосфинан] растворяют в метиленхлориде и доводят объем тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Стандартный раствор Н.* 60,0 мг стандартного образца диоктадецил дисульфида растворяют в метиленхлориде и доводят объем тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Стандартный раствор П.* 60,0 мг стандартного образца дидодецил 3,3' -тиодипропионат растворяют в метиленхлориде и доводят объем тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Стандартный раствор Р.* 60,0 мг стандартного образца диоктадецил 3,3' -тиодипропионат растворяют в метиленхлориде и доводят объем тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным до объема 10 мл.

*Стандартный раствор С.* 60,0 мг стандартного образца дидодецил 3,3' -тиодипропионат и 60 мг стандартного образца диоктадецил 3,3' -тиодипропионат растворяют в метиленхлориде и доводят объем тем же растворителем до 10 мл. 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 В (ПФ В):* 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: ра*сстояние, пройденное подвижной фазой А (*ПФ А*) от линии старта должно быть не менее 18 см; высушивание- на воздухе.

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

*Детектирование:* изучают пластинку в УФ-свете при длине волны 254 нм. Опрыскивают йода раствором спиртовым и через 10-15мин анализируют в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора С должны проявляться два четких пятна.

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

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 Т. 2*0,0 мг стандартного образца стеариновой кислоты растворяют в метиленхлориде и доводят объем тем же растворителем до 10 мл.

*Стандартный раствор У. 4*0,0 мг стандартного образца олеамида растворяют в метиленхлориде и доводят объем тем же растворителем до 20 мл.

*Стандартный раствор Ф. 4*0,0 мг стандартного образца эрукамида растворяют в метиленхлориде и доводят объем тем же растворителем до 20 мл.

*Пластинка:* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254.

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

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

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

*Детектирование*: 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 пятен.

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

*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 У и Ф.

*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 40 г/л фосфорномолибденовой кислоты в этаноле безводном 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 У и Ф.