**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы на основе ОФС**

**полиэтилена без добавок для**

**парентеральных и офтальмологических**

**лекарственных форм Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к упаковочным материалам на основе полиэтилена высокого давления без добавок, 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) без добавок получают полимеризацией этилена при высоком давлении в присутствии кислорода или инициаторов образования свободных радикалов как катализаторов.

Для производства упаковки, предназначенной для парентеральных и офтальмологических лекарственных средств используют базовые марки полиэтилена высокого давления.

Упаковочные материалы на основе полиэтилена высокого давления без добавок применяют для производства различных видов и типов первичной упаковки (бутылок, флаконов, пакетов, ампул, шприц-тюбиков 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 без добавок, 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 без добавок 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 без добавок различными растворителями: водой (образец 1), толуолом (образец 2), кислотой (образец 3).

*Образец 1*. 25 г испытуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения полученный раствор декантируют и оставляют часть раствора для испытания по показателям «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора», а оставшуюся часть раствора фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Оборудование»). Образец 1 используют в течение 4 ч после приготовления.

*Образец 2*. 2,0 г испытуемого материала помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 80 мл толуола и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 90 мин. Охлаждают до 60°С и прибавляют, при постоянном перемешивании, 120 мл метанола. Полученный раствор фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Оборудование») в мерную колбу 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 кислоты хлористоводородной и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения полученный раствор декантируют.

**Описание.** Полиэтилен высокого давления без добавок (базовые марки) выпускают в виде гранул одинаковой геометрической формы размером 2-5 мм. После трансформации полиэтилен высокого давления без добавок может представлять собой прозрачную пленку, пластинки различной толщины или изготовленную упаковку.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца полиэтилена высокого давления, регистрируемый в области от 3800 до 650 см-1, должен соответствовать спектру стандартного образца полиэтилена высокого давления без добавок 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  и 719 см-1 .

*Подготовка образца.* К 0,25 г испытуемого материала полиэтилена высокого давления без добавок прибавляют 10 мл толуола и нагревают в колбе 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, то идентификация может быть выполнена непосредственно на отрезанном кусочке подходящего размера по методу нарушенного полного внутреннего отражения.

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

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.

**Относительная плотность**. От 0,910 до 0,937 (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

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

Размягчается при температуре выше 65°С.

**Прозрачность раствора.** *Образец 1* должен быть прозрачным в соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность раствора.** *Образец 1* должен быть бесцветным в соответствии с требованиями 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 кислоты серной 16 % и 20 мл 0,002 М раствора калия перманганата и кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин. Немедленно охлаждают и прибавляют в колбу 1 г калия йодида. 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.

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

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

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,02 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) испытуемого материала.

**Наличие добавок**. Добавки должны отсутствовать.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ОФС «Тонкослойная хроматография»").

*Пластинка:*  пластинки со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза А (ПФ А):* гексан.

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

*Испытуемый раствор.* 50 мл *Образца 2* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45°С. Полученный остаток растворяют в 5 мл метиленхлорида.

*Контрольный раствор:* готовят из контрольного раствора, подготовленного параллельно *Образцу  2.*

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг стандартного образца добавки к пластмассе 1,1'-дисульфандиилдиоктадекан и 20 мг стандартного образца добавки к пластмассе этилен-бис [3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил] бутаноат] растворяют в метиленхлориде и доводят объем раствора этим растворителем до метки.

*Хроматографирование А.* На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, контрольного раствора и стандартного раствора. Пластинку с нанесенными пробами помещают в камеру с (*ПФ А)* и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80—90 % длины пластинки от линии старта (как правило, не менее 13 см), ее вынимают из камеры, сушат на воздухе.

*Хроматографирование В.* На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, контрольного раствора и стандартного раствора. Пластинку с нанесенными пробами помещают в камеру с (*ПФ В)* и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80—90 % длины пластинки от линии старта (как правило, не менее 10 см), ее вынимают из камеры, сушат на воздухе.

*Реактив для детектирования.* Фосфорномолибденовой кислоты спиртовой раствор 4 %.

Пластины опрыскивают реактивом для детектирования и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120°С до появления пятен на хроматограмме стандартного раствора.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора должны быть видны два четко разделенных пятна.

На хроматограмме испытуемого раствора не должно быть пятен. Любыми пятнами на хроматограмме испытуемого раствора, которые соответствуют аналогичным пятнам на хроматограмме контрольного раствора, пренебрегают.