**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы на основе полиэтилена без добавок для лекарственных препаратов парентерального и офтальмологического применения** |  | **ОФС.1.1.2.0023** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Полиэтилен 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 лекарственных препаратов для парентерального и офтальмологического применения, используют базовые марки полиэтилена низкой плотности.

Общие требования к упаковочным материалам и упаковке из полимерных материалов для лекарственных препаратов установлены
ОФС «Упаковка, маркировка и перевозка лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» и ОФС «Упаковка и укупорочные средства из полимерных материалов для фармацевтического применения».

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

**Свойства**

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

Размягчается при температуре выше 65  °C.

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

Идентификация

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца в области от 3800 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца полиэтилена низкой плотности без добавок, выбранного для производства упаковочного материала для лекарственных форм, 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 .

*Испытуемый образец.* К 0,25 г испытуемого образца прибавляют 10 мл толуола и нагревают в колбе 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, 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 должна соответствовать термограмме стандартного образца полиэтилена низкой плотности без добавок, выбранного для производства упаковочного материала для лекарственных препаратов. Максимальная температура плавления, полученная на кривых стандартного и испытуемого образцов не должна различаться более чем на 8,0 °

*Примечание*: для получения воспроизводимого результата необходим близкий контакт между тиглем и термопарой.

В тигель помещают 12 мг испытуемого образца и проводят испытание в соответствии с ОФС «Термический анализ» в атмосфере азота при температуре в диапазоне от 40 до 200 °С со скоростью нагревания от 2 до 10 °С в мин, после чего охлаждая до 40 °С со скоростью от 2 до 10 °С в мин., и получая при этом результаты испытаний в виде термограммы испытуемого и стандартного образцов.

**Испытания**

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

***Пробоподготовка****.* Испытуемые образцы полиэтилена низкой плотности без добавок для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (из плёнки, пластин, листов, готовой упаковки и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы, полученные экстрагированием полимера различными растворителями. Испытуемый образец, предназначенный для экстрагирования, разрезают на части с максимальной длиной стороны не более 1 см и подготавливают несколько образцов, проводя экстрагирование полиэтилена низкой плотности без добавок различными растворителями: водой, толуолом, кислотой.

*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. Остужают до комнатной температуры и декантируют. Срок годности раствора 4 часа.

*Испытуемый раствор Б.* Часть испытуемого раствора А фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Пористость стеклянных фильтров»).

*Испытуемый раствор В*. 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 вместимостью 250 мл. Промывают колбу для экстрагирования и фильтр 25 мл смесью толуол—метанол 40:60, прибавляют промывную жидкость и доводят объём раствора той же смесью до метки.

Параллельно готовят контрольный раствор без использования испытуемого образца.

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

***Прозрачность раствора***. Испытуемый раствор А должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

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

***Кислотность или щёлочность***

К 100 мл испытуемого раствора Б прибавляют 0,15 мл БКФ (BRP) индикатора раствора. Для изменения окраски раствора на голубую должно потребоваться не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К 100 мл испытуемого раствора Б прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Для изменения окраски раствора на оранжевую не более 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

***Окисляющие вещества***

В колбу с притёртой пробкой вместимостью 100 мл помещают 20,0 мл испытуемого раствора Б, прибавляют 1 мл серной кислоты разведённой 16 % и 20 мл 0,002 М раствора калия перманганата и кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин. Немедленно охлаждают и прибавляют 1 г калия йодида. Полученный раствор немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл крахмала раствор 1 %.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

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

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

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

*Эталонный раствор.* В колбу помещают2,5 мл свинца стандартного раствора 10 мкг/мл и доводят водой до 10 мл.

***Наличие добавок***. Добавки должны отсутствовать.

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

*Пластинка. ТСХ* пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Гексан.

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

*Испытуемый раствор.* Выпаривают досуха под вакуумом 50 мл испытуемого раствора В при температуре 45°С. Полученный остаток растворяют в 5 мл метиленхлорида.

*Контрольный раствор.* Раствор, полученный в испытании «Пробоподготовка», испытуемый раствор В.

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

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

*Хроматографирование А.* На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, контрольного раствора и стандартного раствора. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФА и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФА пройдет около 80—90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры и сушат до удаления следов растворителей.

*Хроматографирование В.* На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, контрольного раствора и стандартного раствора. Пластинку с нанесёнными пробами помещают в камеру с ПФБ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80—90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей.

Пластины опрыскивают реактивом для детектирования, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120°С, до появления зон адсорбции на хроматограмме стандартного раствора.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора должны обнаруживаться две чётко разделённые зоны адсорбции.

*Результат.* На хроматограмме испытуемого раствора не должно быть зон адсорбции, за исключением пятна, которое может находиться на фронте растворителя с первого проявления и соответствует олигомерам*.* Любыми зонами адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, которые соответствуют аналогичным зонам адсорбции на хроматограмме контрольного раствора, пренебрегают.