**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы на основе полиэтилена с добавками для лекарственных препаратов парентерального и офтальмологического применения** |  | **ОФС.1.1.2.0024** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Полиэтилен низкой плотности с добавками – это полимеризованный при высоком давлении в присутствии катализатора этилен или сополимеризованный этилен с содержанием не более 25 % гомологов высших алкенов (от С3 до С10).

**Особенности технологии**

В зависимости от предполагаемого использования полимеров они могут содержать добавки для оптимизации их обработки или их химических, физических и механических свойств.

Полиэтилен низкой плотности может содержать не более трех добавок-антиоксидантов, одну или несколько добавок, обладающих смазывающими или антиадгезивными свойствами, а также титана диоксид, который придает полимеру свойство непрозрачности.

Если иное не обосновано и не разрешено, эти добавки выбираются из нижеперечисленого перечня, в котором для каждой добавки указано максимально допустимое содержание.

Полиэтилен низкой плотности должен содержать не более 0,125 % бутилгидрокситолуола.

Максимальное 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;

- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензен-триил) трисметилен]трифенол;

- 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.

При совместном присутствии в составе полимера двух и более перечисленных выше добавок-антиоксидантов, общее их количество должно быть не более 0,3 %.

Количество следующих добавок должно быть не более 0,5%: гидротальцит, алканамиды, алкенамиды, натрия алюмосиликат, кремния диоксид (натуральный или синтетический, с покрытием или без покрытия), 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 для офтальмологических лекарственных препаратов, содержание титана диоксида должно быть не более 4 %.

Испытуемый материал должен выдерживать дополнительные испытания на соответствующие добавки (при их наличии), указанные в разделах «Испытания» и «Дополнительные испытания» настоящей общей фармакопейной статьи.

Упаковочные материалы на основе полиэтилена низкой плотности с добавками, предназначенные для производства упаковки для лекарственных препаратов для парентерального и офтальмологического применения, должны обеспечивать возможность стерилизации полученной из них упаковки в соответствии с требованиями и методами, указанными в ОФС «Стерилизация».

Общие требования к упаковочным материалам на основе полиэтилена низкой плотности с добавками для фармацевтического применения представлены в ОФС «Упаковка лекарственных средств», ОФС «Упаковка и укупорочные средства из полимерных материалов для фармацевтического применения», ОФС «Добавки к полимерным материалам для фармацевтического применения».

**Описание**

Полиэтилен низкой плотности с добавками выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации полиэтилен низкой плотности с добавками может представлять собой прозрачную плёнку, пластинки или листы различной толщины, готовую упаковку или комплектующие элементы упаковки.

Размягчается при температуре от 70 до 140 °С.

Идентификация

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца полиэтилена низкой плотности с добавками, в области от 3800 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца полиэтилена 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 для ИК-спектрометрии.* К 0,25 г испытуемого образца полиэтилена низкой плотности с добавками 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 материал представляет собой пластинку или плёнку, 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 низкой плотности с добавками должна соответствовать термограмме стандартного образца полиэтилена низкой плотности с добавками, выбранного для производства упаковочного материала для лекарственных препаратов парентерального и офтальмологического применения. Максимальная температура плавления, полученная на кривых стандартного и анализируемого образцов не должна различаться более чем на 8,0 °.

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

Около 12 мг исследуемого образца помещают в тигель и проводят испытание в соответствии с ОФС «Термический анализ». Термограммы испытуемого и стандартного образцов регистрируют 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 разведённой, слегка нагревают и фильтруют полученный раствор. К фильтрату прибавляют 1 мл фосфорной кислоты и 1 мл водорода пероксида раствора концентрированного. Должно появиться оранжево-жёлтое окрашивание, если материал содержит добавку титана диоксида.

**Испытания**

***Пробоподготовка.*** Испытуемый образец, предназначенный для экстрагирования, как правило, разрезают на части с максимальными размерами не более 1 см и готовят несколько растворов, проводя экстрагирование полиэтилена низкой плотности с добавками различными растворителями: водой (*Испытуемый* *раствор* А), толуолом (*Испытуемый* *раствор* Б), 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. Полученному извлечению дают остыть до комнатной температуры, затем декантируют и одну часть раствора после декантирования оставляют для испытания по показателям «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора», а оставшуюся часть раствора фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Пористость стеклянных фильтров»).

*Испытуемый* *раствор* А 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, прибавляют 120 мл метанола при постоянном перемешивании. Полученный раствор фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Пористость стеклянных фильтров») в мерную колбу вместимостью 250 мл. Колбу для экстрагирования и фильтр промывают 25 мл смеси толуол—метанол 40:60 (о/о), промывную жидкость прибавляют к фильтрату 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 хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор декантируют.

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

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

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

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

***Светопоглощающие примеси*.** Оптическая плотность испытуемого раствора Ав области длин волн от 220 до 340 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,2. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

***Кислотность или щёлочность***

К 100 мл испытуемого раствора Априбавляют 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 Априбавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться от жёлтой до оранжевой 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 млиспытуемого раствора А, прибавляют 1 мл серной кислоты раствора 16 % и 20 мл калия перманганата раствора 0,002 М, кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин и сразу охлаждают. В колбу прибавляют 1 г калия йодида и полученный раствор немедленно титруют натрия тиосульфата раствором 0,01 М до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл крахмала раствор 1 %.

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 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 с индуктивно связанной плазмой»).

Используют испытуемый раствор В*.*

*Раствор сравнения.* Готовят разбавлением алюминия стандартного раствора 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»).

Используют испытуемый раствор В.

*Раствор сравнения.* Готовят разбавлением хрома стандартного раствора 100 мкг/мл смесью хлористоводородная кислота—вода 2:8 о/о.

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*** (для полиэтилена низкой плотности, не содержащего добавку титана диоксида)

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

Используют испытуемый раствор В.

*Раствор сравнения.* Готовят разбавлением титана стандартного раствора 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»).

Используют испытуемый раствор В

*Раствор сравнения.* Готовят разбавлением ванадия стандартного раствора 1 мг/мл смесью хлористоводородная кислота концентрированная—вода 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 атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод  1).

Используют испытуемый раствор В*.*

*Раствор сравнения.* Готовят разбавлением цинка стандартного раствора 10 мкг/мл хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

*Источник излучения*: лампа с полым цинковым катодом.

*Длина волны*: 213,9 нм.

*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 с индуктивно связанной плазмой»).

Используют испытуемый раствор В*.*

*Раствор сравнения.* Готовят разбавлением циркония стандартного раствора 1 мг/мл раствором, состоящим из 2 частей хлористоводородной кислоты концентрированной и 8 частей воды.

Измеряют величину 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 3Б).

*Испытуемый раствор*. На водяной бане упаривают 50 млиспытуемого раствора В до объёма около 5 мл, доводят объём раствора водой до 20 мл. Для определения используют 12 мл полученного раствора.

Для приготовления эталонного раствора к 2,5 мл свинца стандартного раствора 10 мкг/мл прибавляют 10 мл воды.

***Сульфатная зола.*** Не более 1,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) испытуемого образца.

Эта норма не распространяется на полиэтилен, содержащий добавку титана диоксида, добавляемую для придания непрозрачности материалу.

**Дополнительные испытания**

Испытания проводят полностью или частично, если применимо к составу испытуемого упаковочного материала на основе полиэтилена низкой плотности с добавками, предназначенного для производства упаковки для лекарственных препаратов парентерального и офтальмологического применения.

***Фенольные антиоксиданты*.** Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Смесь растворителей*: ацетонитрил—тетрагидрофуран 50:50 (о/о).

*Испытуемый раствор.* Выпаривают досуха 50 мл испытуемого раствораБ под вакуумом при температуре 45 С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл смеси растворителей.

*Контрольный раствор.* Контрольный раствор готовят аналогичным образом испытуемому растворуБ.

*Стандартные растворы*. Готовят только те стандартные растворы, которые необходимы для определения фенольных антиоксидантов, входящих в состав конкретного испытуемого материала – полиэтилена высокого давления с добавками.

*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 10 мл смеси растворителей. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Стандартный раствор Б.* Растворяют 60,0 мг фармакопейного стандартного образца пентаэритритил тетракис [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 10 мл смеси растворителей. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Стандартный раствор В.* Готовят непосредственно перед использованием. 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 смесью растворителей до метки.

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

*Стандартный раствор Е.* Растворяют60,0 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 смеси растворителей. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

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

*Стандартный раствор Л.* Готовят непосредственно перед использованием. 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 смесью растворителей до метки.

***Метод 1*.** Определение проводят, если испытуемый материал содержит добавки бутилгидрокситолуола и/или этиленбис [3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Подвижная фаза | вода для хроматографии—ацетонитрил 30:70; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, контрольного раствора, стандартного раствора А и либо стандартного раствора Г или Д, либо стандартных растворов Г и Д, в зависимости от того, какая из добавок содержится в испытуемом материале.

*Пригодность хроматографической системы*:

- *разрешение*: не менее 8,0 между пиками бутилгидрокситолуола и этилен бис [3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] на хроматограмме стандартного раствора А.

На хроматограмме испытуемого раствора должны регистрироваться только основные пики, соответствующие пикам стандартных образцов антиоксидантов, указанных в составе испытуемого материала, и незначительные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

*Содержание добавок.* Для расчёта содержания добавок бутилгидрокситолуола и/или этилен бис [3,3-бис[3- (1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] в испытуемом материале используют концентрацию соответствующих веществ в стандартных растворах Г или Д. Содержание бутилгидрокситолуола должно быть не более 0,125%; содержание этилен бис [3,3-бис[3- (1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] – не более 0,3 %.

***Метод 2*.** Определение проводят, 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.

Определение выполняют по методу 1 со следующими изменениями.

*Подвижная фаза*: вода для хроматографии—тетрагидрофуран—ацетонитрил 10:30:60.

*Скорость потока*: 1,5 мл/мин.

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

*Пригодность хроматографической системы*:

- *разрешение:* не менее 2,0 между пиками 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;

- не менее 2,0 между пиками 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 должны регистрироваться только основные пики, соответствующие пикам стандартных образцов антиоксидантов, указанных в составе испытуемого материала, и незначительные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

*Содержание добавок.* Для расчёта содержания определяемых добавок в испытуемом материале используют концентрацию соответствующих веществ в стандартных растворах Ж, И, К, Л и/или Е. Содержание каждой из добавок, определяемых по методу 2, в упаковочном материале на основе полиэтилена высокого давления с добавками должно быть не более 0,3 %. При совместном присутствии в составе полимера двух и более добавок-антиоксидантов, общее их содержание должно быть не более 0,3%.

***Нефенольные антиоксиданты*.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Испытуемый раствор.* Выпаривают досуха 100 мл испытуемого раствораБ под вакуумом при температуре 45 С. Сухой остаток растворяют в 2,0 мл смеси растворителей.

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

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

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

*Стандартный раствор Р.* Растворяют60,0 мг фармакопейного стандартного образца диоктадецил 3,3' -тиодипропионат в метиленхлориде и доводят объём тем же растворителем до 10 мл. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл полученного раствора и доводят метиленхлоридом подкисленным до метки.

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

*Пластинка:* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254.

*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; высушиваниепластинки **–** на воздухе.

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

*Детектирование:* пластинку опрыскивают раствором йода спиртовым 1 % и через 10–15 мин исследуют в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

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

На хроматограмме испытуемого раствора интенсивность окраски любых зон адсорбции не должна превышать интенсивность окраски соответствующих зон адсорбции на хроматограммах стандартных образцов.

*Амиды и стеараты*. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Испытуемый раствор.* Выпаривают досуха 100 мл испытуемого раствораБ под вакуумом при температуре 45 С. Сухой остаток растворяют в 2,0 мл метиленхлорида подкисленного.

*Стандартный раствор Т.* Растворяют 20,0 мг фармакопейного стандартного образца стеариновой кислоты в метиленхлориде и доводят объём тем же растворителем до 10 мл.

*Стандартный раствор У.* Растворяют40,0 мг фармакопейного стандартного образца олеамида в метиленхлориде и доводят объём тем же растворителем до 20 мл.

*Стандартный раствор Ф.* Растворяют40,0 мг фармакопейного стандартного образца эрукамида в метиленхлориде и доводят объём тем же растворителем до 20 мл.

*Пластинка:* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254 (две пластинки).

**Испытание 1**.

*Подвижная фаза*: спирт безводный—триметилпентан 25:75.

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

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

*Детектирование*: опрыскивают дихлорфенолиндофенола натриевой соли раствором 0,2 % в спирте безводном и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение нескольких минут для усиления интенсивности окраски зон адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, соответствующая добавке «стеариновая кислота», должна быть идентична по положению (Rf около 0,5) и не должна превышать по интенсивности окраски соответствующей зоны адсорбции на хроматограмме  
стандартного раствора Т.

Испытание 2.

*Подвижная фаза А:* гексан.

*Подвижная фаза Б:* метанол—метиленхлорид 5:95.

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

*Хроматографирование*: расстояние, пройденное подвижной фазой А от линии старта, должно быть не менее 13 см; высушивание пластины ‒ на воздухе.

*Хроматографирование Б*: расстояние, пройденное подвижной фазой Б от линии старта, должно быть не менее 10 см; высушивание пластины ‒ на воздухе.

*Детектирование*: опрыскивают раствором фосфорномолибденовой кислоты в спирте безводном 4 % и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 °С до обнаружения зон адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зоны адсорбции, соответствующие добавкам олеамид или эрукамид, должны быть идентичны по положению (Rf около 0,2) и не должны превышать по интенсивности окраски соответствующие зоны адсорбции на хроматограммах стандартных растворов У и Ф.