© Коллектив авторов, 2016

М. М. Миронова, Е. Л. Ковалева

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖЕЛАТИНА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР)

ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Желатин, как правило, используется в качестве вспомогательного вещества в составе лекарственных препаратов и значительно реже является действующим веществом. Отечественные стандарты, регламентирующие качество желатина, используемого для производства лекарственных препаратов, введены в действие более 20 лет назад. Представляется актуальным проведение сравнительного анализа требований к качеству желатина в отечественной и зарубежных фармакопеях с целью обоснования национальных фармакопейных требований к качеству желатина (показателей качества, методов анализа и норм) и подготовки фармакопейной статьи на желатин для государственной фармакопеи РФ.

Ключевые слова: желатин; фармакопейные стандарты качества; методы контроля качества желатина.

Желатин — это продукт животного происхождения, представляющий собой высокомолекулярное соединение белковой природы и получаемый частичным гидролизом коллагена [1]. Процесс превращения коллагена в желатин сопровождается образованием продуктов гидролиза желатина. Чем больше в желатине продуктов гидролиза, тем ниже его гелеобразующая способность [2]. Выделяют гелеобразующий и не образующий геля (гидролизованный) желатин.

Желатин обладает рядом уникальных свойств, определяющих его широкое применение в пищевой, фотографической, текстильной, бумажной, а также в фармацевтической промышленности [3].

В производстве лекарственных средств желатин обычно используется в качестве вспомогательного и редко — действующего вещества. Как вспомогательное вещество, желатин применяется в качестве формообразующего материала для производства капсул, связывающего, пленкообразующего, суспендирующего вещества, загустителя, стабилизирующего средства [1]. Не образующий геля желатин используется в составе лекарственных форм (ЛФ), предназначенных для быстрого высвобождения действующих веществ в полости рта [4]. В настоящее время желатин входит в состав более 1100 зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов (ЛП). Из них около 71 % составляют препараты в ЛФ “капсулы”, около 24 % — препараты в ЛФ “таблетки”. Также желатин применяется для производства препаратов в ЛФ “драже”, “лиофилизат”, “паста”, “порошок” и др. [5].

Использование раствора желатина в качестве плазмозамещающего средства связано с создаваемым им в просвете кровеносных сосудов высоким коллоидно-осмотическим давлением. Первые сообщения о медицинском применении растворов желатина появились в 1915 г. во время Первой мировой войны, когда J. J. Hogan использовал препарат на основе желатина как искусственный коллоидный плазмозаменитель [6, 7].

В нашей стране в государственной фармакопее (ГФ) VIII (1946 г.), IX (1961 г.) и X (1968 г.) изданий была включена фармакопейная статья (ФС) на 10 % раствор желатина в 0,5 % растворе натрия хлорида для инъекций, используемый как плазмозамещающее средство [8 – 10]. В связи с большой вязкостью и гелеобразованием растворов желатина при низких температурах перед применением данный препарат необходимо было подогревать до 37 °С. В 1961 г. Ленинградским НИИ гематологии и переливания крови был разработан лекарственный препарат “Желатиноль”, представляющий собой 8 % раствор частично гидролизованного желатина в 0,9 % растворе натрия хлорида. Частичный гидролиз желатина позволил уменьшить его молекулярную массу и, тем самым, понизить точку гелеобразования.

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств включено 3 препарата, содержащих модифицированный желатин в качестве действующего вещества. К ним относятся отечественный лекарственный препарат “Желатиноль” и зарубежные препараты “Гелофузин” (содержит сукцинированный желатин) и “Гелоплазма баланс” (содержит частично гидролизованный и сукцинированный желатин) [5]. Так же, как “Желатиноль”, препараты “Гелофузин” и “Гелоплазма баланс” применяются в качестве плазмозамещающих средств.

В Китайской фармакопее (КФ) [11] и фармакопее США (ФСША) [1] описан препарат Absorbable Gelatin Sponge (рассасывающаяся желатиновая губка) и в ФСША — Absorbable Gelatin film (рассасывающаяся желатиновая пленка).

Источником для получения желатина является различное коллагенсодержащее сырье, главным образом шку-

ры, кости, хрящи, сухожилия крупного рогатого скота и шкуры свиней. Реже используется коллагенсодержащее сырье, полученное от домашней птицы и рыб.

Выделяют желатин типа А, который получают кислотной обработкой коллагена свиных шкур, и типа Б, полученный щелочной обработкой костей или шкур крупного рогатого скота. При равной с желатином типа Б желирующей способности желатин типа А имеет меньшую вязкость и лучшую формоудерживающую способность.

Желатин, получаемый из тканей млекопитающих, может иметь неприятный запах и вкус, тогда как желатин из коллагенсодержащего сырья рыб имеет более приемлемый вкус и запах [4].

В зависимости от вида сырья и способа производства молекулы желатина представляют собой полипептиды отличающегося аминокислотного состава и разной молекулярной массы от 40000 до 100000 Да [12]. Основные аминокислоты желатина: глицин (до 30 %), аланин (около 10 %), пролин, гидроксипролин, глутамин. Желатин не содержит незаменимую аминокислоту триптофан [13].

Физико-химические свойства желатина зависят от используемого сырья и способа получения [14]. Общим свойством желатина разных типов является способность к обратимому гелеобразованию [15]. В зависимости от температуры и концентрации растворы желатина являются или ньютоновскими жидкостями (начиная с температуры 35 – 40 °С), или упруговязкими телами (при температуре 20 – 25 °С). В молекуле желатина содержатся как кислотные (карбоксильные), так и основные группы (аминогруппы), поэтому водный раствор желатина проявляет свойства, присущие амфотерным полиэлектролитам. Как продукт природного происхождения желатин подвержен микробной контаминации во влажном состоянии или в растворе, в сухом виде стабилен [1].

В зарубежные фармакопеи включены монографии, регламентирующие качество желатина, используемого для производства лекарственных средств.

Фармакопейной Дискуссионной Группой (PDG), образованной в 1989 г. ФСША, Европейской и Японской фармакопеями (ЕФ, ЯФ), подготовлена монография на желатин в рамках программы по гармонизации. Монография считается гармонизированной (находится на 6 этапе гармонизации “Региональное принятие и внедрение”), и ее последнее обновление от 25.09.2015 вступило в силу 01.08.2016 г. [16]. Данная монография распространяется на 2 сорта желатина: гелеобразующий и не образующий геля (или гидролизованный желатин). В ЯФ приведены требования только для гелеобразующего желатина, поскольку не образующий геля желатин практически не используется в Японии [18]. В ФСША монография на желатин включена в Национальный формуляр [1]. Показатели качества, регламентируемые в гармонизированной монографии на желатин: “Подлинность”, “Потеря в массе при высушивании”, “Прочность геля” (число Блюм), “pH”, “Удельная электропроводность”, “Серы диоксид”, “Пероксиды”, “Железо”, “Хром”, “Цинк”, “Микробиологическая чистота” (табл. 1).

Разделы “Описание” и “Растворимость” в ЕФ, ФСША, ЯФ приведены для информации и не требуют проведения испытания [1, 17, 18]. В ФСША характеристика растворимости и описание внешнего вида субстанции приведены в “Reference Tables’ (Справочных таблицах). В зависимости от степени измельчения желатин представляет собой листочки, пластинки, крупинки, порошок. Интенсивность цвета желатина зависит от ис-

Таблица 1

Показатели качества, включенные в фармакопейные статьи/монографии на желатин в ГФХ и зарубежных фармакопеях

Показатель качества	ФСША, ЕФ, ЯФ	КФ	ГФ РБ	ИФ	ГФ Х
Прозрачность и цветность	–	+	–	+	+
Подлинность	+	+	+	+	+
Сила геля	–	–	–	–	+
Запах	–	–	–	–	+
pH 1 % раствора желатина	+	+	+	+	+
Удельная электропроводность	+	+	+	–	–
Серы диоксид	+	+	+	+	+
Пероксиды	+	+	+	–	–
Прочность геля	+	+	+	+ *	+
Относительная вязкость	–	–	–	–	+
Температура плавления 10 % желатинового студня	–	–	–	–	+
Зола	–	+	–	+	+
Железо	+	–	+	–	–
Хром	+	+	+	–	–
Цинк	+	–	+	–	–
Тяжелые металлы	– (в ЯФ +)	+	–	+	+
Мышьяк	– (в ЯФ +)	+	–	+	+
Потеря в массе при высушивании	+	+	+	+	+
Микробиологическая чистота	+	+	+	+	+
Испытание на пирогенность	–	–	–	–	+ **

* Только для желатина в составе пессариев и суппозиториев;
** для желатина в составе парентеральных препаратов.

пользуемого сырья и способа производства, а также изменяется соответственно размеру частиц [1].

В гармонизированной монографии ФСША, ЕФ, ЯФ в показателе качества "Подлинность" для гелеобразующего сорта желатина включены биуретовая реакция и метод, предназначенный для подтверждения желирующих свойств для гелеобразующего желатина и их отсутствия для не образующего гель сорта желатина (метод В). Для определения подлинности не образующего гель желатина дополнительно используется метод С, основанный на реакции реактива Эрлиха с продуктами окисления гидроксипролина. Гидроксипролин является аминокислотой, специфичной для коллагена, встречающейся только в коллагене и эластине, причем в последнем в значительно меньших концентрациях. В связи с этим данная реакция является специфичной для желатина [19].

В ЕФ указано, что поскольку водные растворы желатина в зависимости от используемого сырья и способа получения варьируют по цвету и прозрачности, то для желатина, предназначенного для определенных целей, устанавливаются конкретные нормы по цветности и прозрачности. Мутность раствора желатина может свидетельствовать о загрязненности желатина балластными веществами, например, белками, сопутствующими коллагену, жирами и т.д. [14].

Количественное определение желатина в гармонизированной монографии не предусмотрено. Почти в половине из 60 монографий на вспомогательные вещества, по которым ведется работа по гармонизации PDG, не введено количественное определение (лактоза, этанол и др.) [1]. В техническом руководстве по разработке монографий для ЕФ указано, что количественное определение для вспомогательных веществ может не вводиться, если используемые тесты достаточны для установления качества вещества [20]. Показатели качества и испытания в гармонизированной монографии на желатин подтверждают подлинность вещества, позволяют оценить его чистоту и функциональные характеристики.

Для оценки чистоты желатина включены показатели, которые позволяют контролировать технологические примеси ("Серы диоксид", "Пероксиды", "Железо" и др.), в том числе продукты гидролиза желатина.

Диоксид серы применяется при производстве желатина с целью консервации и отбеливания получаемого бульона желатина [14, 21]. Определение содержания диоксида серы связано с его токсичными свойствами. В показателе "Серы диоксид" в гармонизированной монографии ФСША, ЕФ, ЯФ установлена норма "не более 0,005 %", что соответствует принятому максимальному содержанию диоксида серы в пищевом желатине в ЕС [22].

Необходимость контроля за содержанием пероксидов связана с тем, что перекись водорода, как и диоксид серы, используется для консервации и отбеливания бульона желатина при его производстве [21].

При получении желатина происходит гидролиз коллагена, который сопровождается образованием продуктов гидролиза самого желатина. Показатель "Удельная электропроводность" позволяет контролировать содержание продуктов гидролиза желатина. С увеличением размера молекул желатина электрическая проводимость раствора уменьшается, следовательно, продукты гидролиза желатина, имея меньшие размеры, увеличивают электропроводность [23]. Норма для 1 % раствора желатина — не более 1 миллисименса на 1 см.

Предусмотрено определение элементных неорганических примесей: железо (не более 30 ppm), хром (не более 10 ppm) и цинк (не более 30 ppm). Анализ проводится с использованием метода атомно-абсорбционной спектрометрии. Показатели качества "Тяжелые металлы" (визуальное колориметрическое определение, норма "не более 0,005 %") и "Мышьяк" (не более 0,0001 %) являются национальными требованиями ЯФ и не включены в ЕФ и ФСША/НФ.

Прочность желатинового геля определяется его способностью противостоять разрывающим усилиям на срез и растяжение. Чем больше в желатиновом геле продуктов гидролиза, тем меньше его прочность [2]. Оценка прочности образуемого геля осуществляется методом Блюма, разработанным и запатентованным в 1925 г. [24]. Прочность геля выражается в массе в г, необходимой для создания такой силы, которая при приложении на плунжер дает погружение на глубину 4 мм в гель с концентрацией 6,67 %, выдержанный при 10 °С [1]. В ЕФ включен раздел "Функционально обусловленные характеристики" ("Functionality-related characteristics"). К функциональным параметрам желатина отнесен показатель "Прочность геля", включенный в основную часть монографии.

По микробиологической чистоте дополнительно к нормам, установленным в общей статье (в ЕФ — 5.1.4 "Micribiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use") к субстанциям для фармацевтического использования (общее число аэробных микроорганизмов — не более 1000 КОЕ в 1 г, общее число дрожжевых и плесневых грибов — не более 100 КОЕ в 1 г), введено требование по отсутствию *Escherichia coli* и *Salmonella*.

В КФ включены 2 статьи: "Gelatin" (для желатина, используемого в составе препарата "Absorbable gelatin sponge") и "Gelatin for capsules" [11]. В Индийской фармакопее (ИФ) статья "Gelatin" определяет требования к желатину только как вспомогательному веществу [26].

Следует отметить, что различия между фармакопейными подходами (ФСША, ЕФ, ЯФ (гармонизированная монография), КФ и ИФ) [1, 11, 25] к оценке качества желатина касаются выбора показателей качества, используемых методов анализа и нормативных требований.

Так, в КФ включены качественные реакции с таниновой кислотой (появление опалесценции), с дихроматом калия в кислой среде (образование осадка оранжевого цвета) и с натронной известью (появление запаха аммиака) для идентификации желатина. По удельной электропроводности, содержанию хрома требования в КФ жестче, чем в гармонизированной монографии на желатин, а допустимое содержание диоксида серы в 2 раза превышает норму в гармонизированной монографии. Следует также отметить более узкий допустимый диапазон значений pH в статье "Gelatin for capsules" (4,0 – 7,2), использование для приготовления капсул только желатина с прочностью геля не менее 180 Bloom g и введение контроля прозрачности 6,67 % раствора желатина спектрофотометрическим методом. В КФ [11] дополнительно предусмотрено определение золы (не более 2,0 %),

мышьяка (не более 0,0001 %) и общего количества тяжелых металлов (≤ 0,003 %), помимо хрома.

В ИФ [25] норма по диоксиду серы наименее жесткая (≤ 0,02 %). Оценка прочности геля предусмотрена только в том случае, если желатин используется для приготовления пессариев и суппозиториев. Дополнительно к показателям качества гармонизированной монографии введен контроль содержания золы (≤ 3,25 %), мышьяка (≤ 0,0002 %), суммарного содержания тяжелых металлов (≤ 0,005 %).

Требования статьи "Gelatin for capsules" КФ по микробиологической чистоте совпадают с гармонизированной монографией, тогда как в ИФ не предусмотрен контроль дрожжевых и плесневых грибов.

Нами проведен анализ нормативной документации на отечественные ЛП, зарегистрированные в период с 2011 по 2015 гг. 17 производителями. Установлено, что для производства ЛП отечественные производители применяют как пищевой, так и медицинский желатин [5]. Качество используемого желатина определяется ГФ X, монографиями зарубежных фармакопей, ГОСТ 11293–89 "Межгосударственный стандарт. Желатин. Технические условия", ГОСТ 23058–89 "Государственный стандарт Союза ССР. Желатин – сырье для медицинской промышленности. Технические условия" [26, 27].

Несмотря на широкое использование желатина в различных отраслях промышленности, в России в настоящее время практически не производится пищевой и медицинский желатин [28 – 30]. В Государственном реестре лекарственных средств отсутствуют субстанции желатина [5].

ФС на желатин медицинский была включена в ГФ VIII, IX и X изданий. В последующих изданиях фармакопеи (ГФ XI, XII и XIII) ФС на желатин отсутствует.

В ФС 309 "Желатин медицинский" ГФ X включены показатели: "Запах", "Прозрачность раствора", "Размер частиц желатина", "Сульфатная зола", "Относительная вязкость", "Падение вязкости раствора желатина с массовой долей 10 %", "Температура плавления 10 % желатинового студня", "Мышьяк", "Пирогенность" (если желатин для инъекционных растворов), отсутствующие в гармонизированной монографии ЕФ, ФСША и ЯФ. В то же время в ФС "Желатин медицинский" ГФ X не предусмотрены определение удельной электропроводности, контроль содержания пероксидов, железа, хрома, цинка [10].

Испытания на чистоту в ФС "Желатин медицинский" ГФ X включают в том числе определение запаха 10 % раствора желатина. Гнилостный запах свежеприготовленного раствора желатина может свидетельствовать о загрязненности желатина балластными веществами. Предусмотрена оценка прозрачности 2,5 % раствора желатина (не более эталона № 4). Для желатина, используемого для приготовления инъекционных растворов, оценивается опалесценция 1 % раствора (не более эталона № 3).

Определение pH во всех рассматриваемых фармакопеях проводится на 1 % растворе желатина, но в ФС 309 предусмотрен узкий допустимый диапазон значений pH — от 5,0 до 6,0 по сравнению с гармонизированной монографией.

Для характеристики гелеобразующей способности желатина в ФС 309 "Желатин медицинский" включен показатель "Сила геля" (аналогичен методу B в показателе "Подлинность" гармонизированной монографии). Испытание заключается в образовании из раствора желатина геля, не смещающегося при наклоне стакана на 90°. В ГФ X для характеристики гелеобразующих свойств желатина также включены такие показатели качества, как "Относительная вязкость", "Крепость 10 % желатинового студня", "Температура плавления 10 % желатинового студня". Относительную вязкость 14,82 % раствора желатина выражают в градусах Энглера и определяют на вискозиметре Энглера. Величина вязкости характеризует длину полипептидных цепей желатина. Продукты гидролиза желатина, имея меньшие размеры, снижают вязкость растворов желатина.

Испытание на крепость 10 % желатинового студня проводят с использованием прибора Валента. Сущность метода заключается в определении веса, необходимого для погружения стержня в поверхностную часть желатинового студня. Различия в определении прочности геля методом Блюма и на приборе Валента отражены в табл. 2.

В обоих методах оценивается масса в г, необходимая для получения силы, которая при приложении к поршню (в приборе Валента — к стержню) в одном случае обеспечивает его погружение в гель на 4 мм, а в другом — вызывает разрыв поверхности.

Понятие "плавление желатинового студня" носит условный характер. Переход студня (геля) из твердого состояния в жидкое (золь) происходит постепенно и непрерывно и характеризуется температурным интервалом, а не точкой. В этом интервале каждому температурному значению соответствует определенное количественное соотношение между гелем и золем. Значение температуры, принимаемое за точку плавления, зависит от метода ее определения, а также концентрации раствора желатина [31]. Чем выше температура плавления, тем выше способность желатина к гелеобразованию [32]. В ГФ X испытание проводят методом 3 при помощи термометра типа Убеллоде.

Одним из последних этапов производства желатина является его сушка. Обезвоживание желатина повышает

Таблица 2

Различия в методике определения прочности геля желатина методом Блюма и на приборе Валента

Параметрические данные методики	Текстурный анализатор или желометр (метод Блюма)	Прибор Валента
Концентрация испытуемого раствора желатина, %	6,67	10
Температура застывания желатина, °C	10	15
Диаметр поршня, мм	12,7	16
Достигаемый результат	Погружение поршня на глубину 4 мм	Разрыв поверхности студня

его микробиологическую стойкость [14]. В ФС 309 “Желатин медицинский”, как и во все фармакопеи, включен показатель “Потеря в весе при высушивании” с нормой “не более 16 %” (в других фармакопеях — не более 15 %).

Показатели качества, характеризующие содержание технологических примесей в ФС “Желатин медицинский”, включают “Тяжелые металлы”, “Сернистый ангидрид”, “Мышьяк”. Определение тяжелых металлов проводится неспецифичным колориметрическим методом. В ГФ X установлены следующие нормы по предельному содержанию: сульфатной золы — не более 2 %, тяжелых металлов — не более 0,0005 %, сернистого ангидрида — не более 0,075 %. Если по тяжелым металлам требования ГФ X жесткие, то допустимое содержание диоксида серы в ГФ X выше, чем в других рассмотренных фармакопеях.

Для бактериологического исследования в ГФ X используется 10 % раствор желатина. Предусмотрено определение общего количества бактерий (не более 10000 в г), содержания бактерий группы кишечной палочки (не допускается наличие в 0,1 г), патогенных микроорганизмов (не допускается в 0,025 г) и желатиноразжижающих бактерий (не допускается в 1 г).

В настоящее время требования по микробиологической чистоте в ГФ РФ XIII для действующих и вспомогательных веществ различаются. Если желатин используется как вспомогательное вещество, то дополнительно к нормам, заявленным в гармонизированной монографии [1, 17], требуется контроль *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и энтеробактерий, устойчивых к желчи.

В связи с подготовкой фармакопеи стран ЕАЭС, актуально сравнение требований к качеству желатина в Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) [33] и Государственной фармакопее Республики Казахстан (ГФ РК) [34].

В обеих фармакопеях указано, что желатин, описанный в монографии, не пригоден для парентерального применения или других специальных целей. Монографии на желатин в ГФ РБ и ГФ РК гармонизированы с ЕФ. Исключение составляет метод С (для не образующего геля желатин — реакция на оксипролин) в показателе качества “Подлинность” в ЕФ, который не включен в монографии ГФ РБ и ГФ РК, требования по микробиологической чистоте, а также национальные части ГФ РБ и ГФ РК.

В ГФ РК в качестве национальных приведены дополнительно требования к отсутствию запаха 10 % желатина и отсутствию гнилостного запаха горячего раствора желатина.

Требования по микробиологической чистоте для желатина, приведенные в ГФ РБ и ГФ РК, не соответствуют нормам, указанным в гармонизированной монографии. В ГФ РК, в отличие от гармонизированной монографии, не предусмотрено определение общего числа дрожжевых и плесневых грибов. В ГФ РБ, согласно введенной в действие в 2011 г. статье 5.1.4. “Микробиологическая чистота нестерильных ЛС и фармацевтических субстанций”, указано, что требования устанавливаются, исходя из пути введения тех ЛФ, в состав которых будет включен желатин.

В ГФ РБ к национальной части относится раздел “Функционально обусловленные характеристики”, в котором в качестве информации приведены рекомендации к дополнительным испытаниям для желатина, предназначенного для производства твердых и мягких капсул. Данные испытания включают определение pH 6,67 % раствора желатина (в основном тексте монографии испытание предусмотрено для 1 % раствора желатина), размера частиц, прозрачности, цветности, продолжительности растворения, динамической вязкости, падения динамической вязкости 12,5 % (м/м) раствора желатина за 24 ч, общей золы, мышьяка, желатиноразжижающих бактерий. Все указанные показатели качества, за исключением показателя “Цветность”, включены в ГОСТ 23058–89 “Государственный стандарт Союза ССР. Желатин – сырье для медицинской промышленности. Технические условия” (согласно ГОСТ 23058–89 выпускают желатин 3 марок: ТК — для твердых капсул, МК — для мягких капсул, Ж — для желатиноля) [27]. Нормативные требования по показателям качества “Продолжительность растворения”, “Мышьяк”, “Желатиноразжижающие бактерии” аналогичны ГОСТ 23058–89. В показателях качества “pH”, “Прозрачность”, “Динамическая вязкость”, “Падение динамической вязкости” нормы не сопоставимы, поскольку испытания в ГФ РБ и ГОСТ 23058–89 проводятся на растворах желатина разной концентрации или различными методами. По показателю “Общая зола” в ГОСТ 23058–89 установлена более “жесткая норма” (не более 1,5 %) по сравнению с ГФ РБ (не более 2,0 %).

Проведенный сравнительный анализ показал, что существуют значительные различия в оценке качества желатина в фармакопеях разных стран и ГФ X. ФС 309 “Желатин медицинский” в ГФ X должна быть пересмотрена в соответствии с современными требованиями: введены такие показатели, как “Удельная электропроводность”, “Пероксиды”. Нормы и методы испытаний по ряду показателей должны быть изменены (“Потеря в массе при высушивании”, “Прочность геля” и др.). Неспецифичную методику определения тяжелых металлов следует заменить на современные методики, позволяющие контролировать определенные тяжелые металлы, исходя из их токсичности (содержание железа, хрома, цинка). При подготовке ФС необходимо принимать во внимание, что параллельно осуществляется работа над Фармакопеей стран ЕАЭС и введение в национальную фармакопею показателей качества, испытаний, требований, отличных от ГФ РБ и ГФ РК, нецелесообразно.

Гармонизированная монография ведущих зарубежных фармакопей предусматривает необходимые требования к желатину, в первую очередь, как вспомогательному веществу. Учитывая, что желатин может выполнять функцию активного компонента и тем более входить в состав парентеральных и других стерильных ЛП [35], следует предусмотреть в ФС дополнительные требования к его качеству: оценку пирогенности, прозрачности раствора.

Поскольку желатин может быть получен из сырья от крупного рогатого скота, необходимо, чтобы его производство осуществлялось в условиях, обеспечивающих безопасность относительно заболеваний губчатой энцефалопатии. В регистрационном досье на регистрируемые в РФ ЛП, в состав которых входит желатин, должны

представляться соответствующие документы, подтверждающие безопасность применения желатина.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Unites States Pharmacopeia 39th edition*, United States Pharmacopeial Convention, (Электронный ресурс), http: // www.uspnf.com / uspnf / (Дата обращения 12.05.2016).
2. А. А. Соколов, *Техно-химический контроль в мясной промышленности*, Гизлегпищепром, Москва (1953).
3. Н. А. Габитова, Л. И. Громова, *Фармация*, № 6, 21 – 22 (2003).
4. О. Мюррей, М. Холл, Р. Грин и др., *Быстро диспергируемые лекарственные формы, содержащие рыбий желатин.* http: // www.findpatent.ru / patent / 224 / 2242969.html (Дата обращения 10.05.2016).
5. *Государственный реестр лекарственных средств.* (Электронный ресурс). http: // grls.rosmizdrav.ru / Default.aspx (дата обращения 20.05.2016).
6. С. В. Свиридов, *Рос. ж. анестезиол. и интенсив. терапии*, № 2, 13 – 17 (1999).
7. А. А. Еременко, Е. В. Куслиева, *Анестезиол. и реаниматол.*, № 3, 58 – 61 (2001).
8. *Государственная фармакопея СССР VIII изд.*, Медгиз, Москва (1952), с. 240.
9. *Государственная фармакопея СССР IX изд.*, Медгиз, Москва (1961), с. 223.
10. *Государственная фармакопея СССР X изд.*, Медицина (1968), с. 331.
11. *Pharmacopoeia of the people's republic of China*, Volume II, People's Medical Publishing House (2005).
12. С. Н. Быковский, И. А. Василенко, Н. Б. Демина (ред.) и др., *Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации*, Перо, Москва (2015) с. 200.
13. А. Д. Неклюдов, *Экол. системы и приборы*, № 11, 27 – 36 (2005).
14. В. Н. Пасичный, *Производство и применение желатина в пищевой промышленности*, (Электронный ресурс), http: // dspace.nuft.edu.ua / jspui / bitstream / 123456789 / 10331 / 1 / Production%20and%20use.pdf (Дата обращения 05.05.2016).
15. *Производство желатина*, (Электронный ресурс), http: // hayfarm.ru / files / 19 gelita.pdf (Дата обращения 13.05.2016).
16. *Harmonization-Pharmacopeial Discussion Group*. (Электронный ресурс), www.usp.org.com (Дата обращения 14.05.2016).
17. *European Pharmacopoeia. 9th ed. Council of Europa*, (Электронный ресурс), http: // online6.edqm.eu / ep900 / (Дата обращения 19.05.2016).
18. *The Japanese Pharmacopeia Sixteenth Edition. Pharmaceuticals and medical devices agency*, (Электронный ресурс), https: // www.pmda.go.jp / english / rs-sb-std / standards-development / jp / 0005.html] (Дата обращения 14.05.2016).
19. Н. Ю. Игнатьева, Н. А. Данилов, С. В. Аверкиев и др., *Ж. аналит. химии*, **62**(1), 51 – 57 (2007).
20. *Technical guide for the elaboration of monographs, 7th ed. 2015*, (Электронный ресурс), https: // www.edqm.eu / en / technical-guides-589.html (Дата обращения 12.05.2016).
21. Булдаков, *Пищевые добавки*, Справочник, "Ut", Санкт-Петербург (2006).
22. Food Additives, https: // webgate.ec.europa.eu / sanco foods / main /?sector=FAD&auth=SANCAS (Дата обращения 19.05.2016).
23. Э. Б. Битуева, Ю. Д. Цыденова, *Совр. проблемы науки и образов.*, № 5 (2014), (Электронный ресурс), www.science-education.ru / 119 – 15081 (Дата обращения 15.05.2016).
24. G. O. Phillips, P. A. Williams, *Handbook of Hydrocolloids*, Woodhead Publishing, Cambridge (2009).
25. *Indian pharmacopoeia*, Vol. II, Published by the *Indian pharmacopoeia* commission, Ghaziabad (2010).
26. ГОСТ 11293-89 "Межгосударственный стандарт. Желатин. Технические условия".
27. ГОСТ 23058-89 "Государственный стандарт Союза ССР. Желатин – сырье для медицинской промышленности. Технические условия".
28. *Объемы производства пищевого желатина в России*, (Электронный ресурс), http: // www.abercade.ru / research / industrynews / 7437.html (Дата обращения 18.05.2016).
29. *Структура рынка пищевого желатина в РФ*, (Электронный курс), http: // tebiz.ru / news-mi / news-marketfoodgelatin-1.php (Дата обращения 18.05.2016).
30. *Рынок желатина в России 2010 – 2020 гг. Показатели и прогнозы*, (Электронный курс), http: // marketing.rbc.ru / research / 562949992282157.shtml (Дата обращения 20.05.2016).
31. С. И. Матрозова, *Технохимический контроль в мясной и птицеперерабатывающей промышленности*, Пищевая промышленность, Москва (1977).
32. Т. Х. Као, Р. Г. Разумовская, *Известия вузов*, Пищ. технология, № 2 – 3, 25 – 27 (2011).
33. *Государственная фармакопея Республики Беларусь,* первое издание, Т. 2, Издательство Минздрав Республики Беларусь, Минск (2006).
34. *Государственная фармакопея Республики Казахстан*, Т. 2, Издательский дом "Жибек жолы", Алматы (2009).
35. К. П. Островский, Н. С. Осипова, Л. В. Ванчугова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **50**(6), 39 – 44 (2016); *Pharm. Chem. J.*, **50**(6), 407 – 412 (2016).

Поступила 27.09.16

COMPARATIVE ANALYSIS OF REQUIREMENTS FOR ASSESSING THE QUALITY OF GELATIN USED IN DRUGS PRODUCTION (REVIEW)

M. M. Mironova* and E. L. Kovaleva

Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Public Health of the Russian Federation, 127051 Moscow

*e-mail: SmirnovaM@expmed.ru

Gelatin is frequently used as an auxiliary excipient in drug formulations and rarely plays the role of an active substance. Domestic standards regulating the quality of gelatin used for the production of drugs were enforced more than 20 years ago. Therefore, a comparative analysis of requirements to gelatin quality, as described in the national and foreign pharmacopeias, is topical for justification of the national pharmacopoeia requirements to the quality of gelatin (including quality indicators, methods of analysis, and standards) and elaboration of the corresponding monograph on gelatin for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Keywords: gelatin; pharmacopoeia quality standards; methods of gelatin quality control.