



А.А. Пономаренко ,
Л.И. Панова 

Подходы к оценке качества жирных масел и лекарственных препаратов, представляющих собой масляные растворы

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Пономаренко Анна Александровна; Kuzovkova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В составе лекарственных препаратов (ЛП), представляющих собой масляные растворы, масла жирные растительные (МЖР) могут составлять 50% и более (в некоторых случаях ЛП может на 100% состоять из МЖР). Качество используемого МЖР и протекающие в нем процессы будут оказывать существенное влияние на качество ЛП. Технологический процесс производства, условия хранения и транспортировки ЛП относятся к факторам, влияющим на образование примесей в МЖР, следовательно, актуальным вопросом является рассмотрение национального и международного подходов к оценке примесей в МЖР и ЛП на их основе. **ЦЕЛЬ.** Анализ фармакопейных требований к контролю примесей в МЖР и их обобщение в виде рекомендаций для производителей лекарственных препаратов, представляющих собой масляные растворы с содержанием МЖР от 50 до 100%. **ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведен сравнительный анализ требований Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) и ведущих зарубежных фармакопей к контролю примесей в МЖР на примере масел, наиболее часто используемых в качестве растворителей в производстве жидких лекарственных форм (кунжутное, оливковое, подсолнечное, соевое, рапсовое, касторовое). Установлено, что профиль примесей на одноименные МЖР в монографиях ведущих зарубежных фармакопей, как правило, различается либо качественно, либо количественно и зависит от типа используемого масла, а также различаются требования к содержанию примесей в МЖР в зависимости от предполагаемой к производству лекарственной формы. В ГФ РФ отсутствуют частные фармакопейные статьи на наиболее часто используемые в процессе производства ЛП МЖР (подсолнечное, оливковое, кунжутное, рапсовое). Оценка качества таких масел осуществляется в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи (ОФС) «Масла жирные растительные» ГФ РФ. Требования же к оценке качества ЛП, представляющих собой масляные растворы, приведены только в ОФС «Растворы» ГФ РФ, согласно которой определяют «Кислотное число» и «Пероксидное число». **ВЫВОДЫ.** При подготовке фармакопейных статей на ЛП, представляющие собой масляные растворы, необходимо стандартизировать подходы к оценке примесей, а именно предусмотреть обязательный контроль по показателям «Кислотное число» и «Пероксидное число», поскольку данные показатели характеризуют качество используемого масла как на момент производства, так и в процессе хранения.

Ключевые слова: масла жирные растительные; фармакопейные требования; кислотное число; пероксидное число; йодное число; окисление; Европейская фармакопея; Фармакопея США; масляные растворы

Для цитирования: Пономаренко А.А., Панова Л.И. Подходы к оценке качества жирных масел и лекарственных препаратов, представляющих собой масляные растворы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):634–644. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-6-634-644>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© А.А. Пономаренко, Л.И. Панова, 2024

Anna A. Ponomarenko ,
Lyudmila I. Panova 

Approaches to Assessing the Quality of Fatty Oils and Medicinal Products Formulated as Oily Solutions

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Anna A. Ponomarenko; Kuzovkova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Vegetable fatty oils can comprise over 50% of a medicinal product formulated as an oily solution (in some cases, 100%). The quality of the vegetable fatty oil used and the processes occurring in this oil have a significant impact on the quality of the medicinal product. The factors that influence the formation of impurities in vegetable fatty oils include the manufacturing process and storage and transportation conditions. Therefore, it is necessary to analyse national and international approaches to the assessment of impurities in vegetable fatty oils and medicinal products based on vegetable fatty oils.

AIM. This study aimed to analyse pharmacopoeial requirements for the control of impurities in vegetable fatty oils and summarise these requirements as recommendations for manufacturers of oily solution formulations containing 50–100% of vegetable fatty oils.

DISCUSSION. This study compared the requirements of national and international pharmacopoeias (State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia, and United States Pharmacopoeia) for the control of impurities in vegetable fatty oils. The comparative analysis focused on the vegetable fatty oils most frequently used as solvents for the production of liquid dosage forms (sesame, olive, sunflower, soya-bean, rapeseed, and castor oils) as a case study. According to the results, as a rule, the impurity profiles provided by the monographs of the leading international pharmacopoeias for the same vegetable fatty oils differ, either qualitatively or quantitatively, and depend on the type of oil. Additionally, the pharmacopoeial limits for impurities in vegetable fatty oils vary depending on the intended dosage form. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation lacks individual monographs for some of the vegetable fatty oils most frequently used in the production of medicinal products (sunflower, olive, sesame, and rapeseed oils). The State Pharmacopoeia of the Russian Federation requires that the quality of these oils should be assessed using the general approach described in the general monograph *Vegetable fatty oils*, whereas the requirements for the quality of medicinal products formulated as oily solutions are provided exclusively in the general monograph *Solutions*, which includes the acid value and peroxide value tests.

CONCLUSIONS. To draft pharmacopoeial monographs for oily solution formulations, it is necessary to standardise approaches to assessing impurities, in particular, to provide for mandatory acid value and peroxide value testing, as these attributes characterise the quality of oils during both production and storage.

Keywords: fatty vegetable oils; pharmacopoeial requirements; acid value; peroxide value; iodine value; oxidation; European Pharmacopoeia; United States Pharmacopoeia; oily solutions

For citation: Ponomarenko A.A., Panova L.I. Approaches to assessing the quality of fatty oils and medicinal products formulated as oily solutions. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):634–644. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-6-634-644>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В лекарственных препаратах (ЛП) масла жирные растительные (МЖР) могут использоваться как в качестве действующих, так и в качестве вспомогательных веществ. Наиболее часто

МЖР используют в качестве вспомогательных веществ при производстве различных лекарственных форм: растворов для парентерального применения, растворов для приема внутрь и для наружного применения, суппозиторий,

капсул, линиментов, мазей и т.д. При этом в качестве вспомогательных веществ, как правило, используют не обладающие выраженной фармакологической активностью МЖР (например, подсолнечное, касторовое масло и др.). Их применяют, если активная фармацевтическая субстанция не растворима в воде (ЛП, содержащие в качестве действующего вещества жирорастворимые витамины) или если необходимо обеспечить пролонгированное действие ЛП.

В качестве растворителей МЖР используют при производстве ЛП, содержащих нейролептики, гестагены, андрогены, эстрогены, поливитамины, слабительные и местнораздражающие средства и др. [1]. Большинство ЛП, относящихся к нейролептикам и гормональным средствам, обычно представляют собой лекарственные формы для парентерального применения.

Масляные растворы поливитаминов выпускают как в виде парентеральных лекарственных форм, так и в виде растворов для приема внутрь, а слабительные средства производят в виде растворов для приема внутрь. Содержание МЖР в таких ЛП составляет 50% и более (в некоторых случаях более 90%), в некоторых случаях ЛП может на 100% состоять из МЖР (касторовое масло). Следовательно, качество используемого МЖР и его стабильность в процессе хранения будут определять качество готового ЛП.

При анализе нормативной документации производителей на ЛП, в составе которых МЖР составляют более 50%, были выявлены различия в подходе к контролю качества этих препаратов. Неблагоприятные условия при производстве ЛП в форме масляных растворов могут приводить к разложению и окислению исходного МЖР и стать причиной увеличения примесей в препарате. Поскольку в настоящее время в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) отсутствуют фармакопейные статьи на ЛП, представляющие собой масляные растворы, возникла необходимость стандартизации фармакопейных требований к оценке примесей в наиболее часто используемых МЖР и ЛП на их основе.

Цель работы — анализ фармакопейных требований к контролю примесей в маслах жирных растительных и их обобщение в виде рекомендаций для производителей лекарственных препаратов, представляющих собой масляные растворы с содержанием МЖР от 50 до 100%.

Задачи исследования:

- провести сравнительный анализ требований ведущих зарубежных фармакопей (Европейская фармакопея¹ (Ph. Eur.), Фармакопея США² (USP)) к оценке примесей в маслах, наиболее часто используемых в качестве растворителей в производстве жидких лекарственных форм (кунжутное, оливковое, подсолнечное, соевое, рапсовое, касторовое);
- проанализировать подходы к оценке примесей в МЖР и ЛП, принятые в ГФ РФ и Фармакопее Евразийского экономического союза (ФЕАЭС);
- обобщить подходы к выбору методов анализа примесей в ЛП, представляющих собой масляные растворы, и сформулировать рекомендации производителям по составлению спецификаций на ЛП.

Исследование было проведено информационно-аналитическим методом.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Согласно требованиям общей фармакопейной статьи (ОФС) «Масла жирные растительные»³ МЖР — это природные смеси, состоящие из триглицеридов (сложных эфиров глицерина и высших жирных кислот). В зависимости от состава триглицеридов МЖР подразделяют на невымсыхающие, полувымсыхающие, вымсхающие. Степень ненасыщенности жирных кислот характеризуется значением йодного числа масла, и это значение позволяет оценить способность масел к вымсханию. Если в составе масла преобладает олеиновая кислота и значение йодного числа составляет менее 100, то такие масла будут относиться к невымсыхающим (оливковое, касторовое и др.). Если в составе масла преобладает линолевая кислота и значение йодного числа составляет 100–140, то масло будет относиться к полувымсыхающим (подсолнечное, соевое, рапсовое и др.). Если же в составе масла преобладает линоленовая кислота, значение йодного числа составляет 140 и более, то масло будет относиться к вымсхающим (кунжутное, льняное и др.) [2].

При выборе МЖР в качестве вспомогательного вещества необходимо принимать во внимание функциональные характеристики масла, способные оказывать влияние на стабильность, биодоступность или технологический процесс производства ЛП [2].

¹ European Pharmacopoeia. 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

² United States Pharmacopeia. USP–NF. Rockville, MD; 2024.

³ ОФС.1.5.2.0002 Масла жирные растительные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

Для приготовления нестерильных масляных растворов используют как невысыхающие, так и полувывсыхающие масла. В качестве растворителей для стерильных масляных растворов должны использоваться невысыхающие, легкоподвижные и маловязкие жирные масла (ЖМ), которые относительно легко проходят через каналы инъекционных игл (например, оливковое масло) [2].

Примеси, определяемые в МЖР, имеют различное происхождение: образуются в процессе роста и развития растения и извлекаются вместе с маслом (например, белки) или могут оставаться в маслах после проведения экстракции и очистки (например, остаточные органические растворители, вода и мыла). Впоследствии остаточная вода индуцирует гидролиз, в результате которого в процессе хранения и транспортировки масла могут образоваться гидропероксидные соединения.

В процессе получения и хранения МЖР подвергаются самоокислению, а также окислению на свету, что приводит к образованию соединений, ухудшающих вкус и качество масла, и токсичных продуктов окисления⁴. Окисление ненасыщенных жирных кислот с образованием пероксидных и гидропероксидных соединений — одна из основных причин порчи масел [2]. Физико-химическая стабильность МЖР в процессе производства и хранения является важной характеристикой, так как определяет качество масла и срок его годности.

Загрязненность масла гидропероксидами (показатель «Пероксидное число») является характеристикой ранней порчи масла. Позднюю стадию порчи масла характеризует показатель «Анизидиновое число», позволяющий оценить загрязненность масла альдегидами, образующимися при окислении гидропероксидов [3, 4]. «Кислотное число» позволяет оценить количество свободных жирных кислот и других нейтрализуемых щелочью примесей. Свободные жирные кислоты, образующиеся при гидролизе триацилглицеридов, ухудшают органолептические свойства масла. Их присутствие указывает на протекающие в масле процессы окислительного прогоркания [3, 4].

Содержание остаточных органических растворителей определяют, если они были исполь-

зованы в процессе производства масла. Мыла используются в процессе очистки масла и, следовательно, могут остаться в нем. Цианиды и синильную кислоту определяют в маслах, полученных с использованием семян семейства розоцветных (например, миндаля) [3]. Вода, используемая в процессе производства масел при щелочной очистке и оставшаяся после сушки, способствует реакциям ферментативного гидролиза, в результате которых увеличивается количество свободных жирных кислот в масле, поэтому определение содержания воды в масле является важным показателем.

Присутствие белков ускоряет порчу растительных масел, ухудшает их товарный вид, увеличивает потери при рафинировании и хранении. Белки способны вступать в химическое взаимодействие с другими веществами МЖР⁵.

К факторам, влияющим на окисление масел, относят: жирнокислотный состав масел (более ненасыщенные масла окисляются быстрее, чем менее ненасыщенные); используемый технологический процесс производства (стабильность к окислению МЖР, полученного методом экстракции, в некоторых случаях выше, чем полученного прессованием); влияние температуры и света (автоокисление масел и распад гидропероксидов ускоряются с увеличением температуры [5], хранение масел в прозрачных пластиковых бутылках на свету способствует окислению масел, особенно нерафинированных); присутствие кислорода (влияние кислорода на окисление масла возрастает при высокой температуре и на свету [6]); содержание металлов (железо, медь ускоряют автоокисление масла путем разложения гидропероксидов [7]); остаточные компоненты масел (свободные жирные кислоты, моно- и ди-глицериды, металлы, фосфолипиды, пероксиды, хлорофиллы, каротиноиды, фенольные соединения и токоферолы [8] — некоторые из них ускоряют окисление масел, а некоторые действуют в качестве антиоксидантов). Свободные жирные кислоты имеют функциональные группы, более способные к окислению, а также снижающие поверхностное натяжение масел, что увеличивает скорость диффузии кислорода из пространства над маслом в объем, ускоряя этим его окисление⁶.

Сырое растительное масло содержит около 2% веществ, не являющихся глицеридами:

⁴ Бурункова ЮЭ, Успенская МВ, Самуйлова ЕО. Растительные масла: свойства, технологии получения и хранения, окислительная стабильность. Учебное пособие. СПб.: Университет ИТМО; 2020.

⁵ <https://bigenc.ru/c/rastitelnye-masla-29692a>

Бурункова ЮЭ, Успенская МВ, Самуйлова ЕО. Растительные масла: свойства, технологии получения и хранения, окислительная стабильность. Учебное пособие. СПб.: Университет ИТМО; 2020.

⁶ Бурункова ЮЭ, Успенская МВ, Самуйлова ЕО. Растительные масла: свойства, технологии получения и хранения, окислительная стабильность. Учебное пособие. СПб.: Университет ИТМО; 2020.

фосфолипиды, токоферолы, стеролы, смолы, углеводороды, пестициды, белки, металлы, пигменты (госсипол, каротин и хлорофилл), свободные жирные кислоты. Состав триглицеридов и примесей зависит от вида лекарственного растительного сырья и условий его произрастания: климата, типа почвы, сезона созревания, возраста растения, его состояния, микробиологической среды, генетических вариаций [3].

По результатам сравнительного анализа требований ведущих зарубежных фармакопей к МЖР рафинированным⁷, гидрогенизированным⁸ и полученным путем прямого отжима, наиболее часто используемым для приготовления ЛП (табл. 1–3), выявлены различия в профиле примесей.

При анализе требований Ph. Eur.⁹ и USP¹⁰ к допустимому содержанию примесей в рафинированных маслах (кунжутное, соевое, касторовое и оливковое) были выявлены различия установленных норм по показателям «Кислотное число» и «Пероксидное число» в зависимости от предполагаемого использования МЖР (табл. 1). Так, для рафинированного кунжутного, соевого и оливкового масел, предназначенных для производства парентеральных ЛП, согласно Ph. Eur. по показателю «Пероксидное число» установлены требования «не более 5,0», для производства других лекарственных форм – «не более 10,0». При этом для касторового, подсолнечного и рапсового рафинированных масел

Таблица 1. Требования ведущих зарубежных фармакопей к оценке примесей в рафинированных кунжутном, соевом, касторовом, оливковом, подсолнечном и рапсовом маслах

Table 1. Requirements of the European and United States pharmacopoeias for the assessment of impurities in refined sesame, soya-bean, castor, olive, sunflower, and rapeseed oils

Показатели Parameters	Европейская фармакопея ¹¹ European Pharmacopoeia ¹¹	Фармакопея США ¹² United States Pharmacopeia ¹²
Кунжутное рафинированное масло Refined sesame oil		
Щелочные примеси Alkaline impurities	Не более 0,1 мл 0,01 моль/л соляной кислоты Not more than 0.1 mL of 0.01 M hydrochloric acid	Не более 0,1 мл 0,01 н. соляной кислоты Not more than 0.1 mL of 0.01 N hydrochloric acid
Кислотное число Acid value	Не более 0,5 Maximum 0.5	Не более 2,0 мл 0,020 н. раствора натрия гидроксида для нейтрализации Not more than 2.0 mL of 0.020 N sodium hydroxide is required for neutralisation
Пероксидное число Peroxide value	Не более 10,0 Не более 5,0 для парентеральных лекарственных форм Maximum 10.0; Maximum 5.0 if intended for use in the manufacture of parenteral preparations	Не более 10,0 Not more than 10.0
Неомыляемые вещества Unaponifiable matter	Не более 2,0% Maximum 2.0%	Не более 1,5% Not more than 1.5%
Соевое масло рафинированное Refined soya-bean oil		
Щелочные примеси Alkaline impurities	Не более 0,1 мл 0,01 моль/л соляной кислоты Not more than 0.1 mL of 0.01 M hydrochloric acid	Не более 0,1 мл 0,01 н. соляной кислоты Not more than 0.1 mL of 0.01 N hydrochloric acid
Кислотное число Acid value	Не более 0,5 Maximum 0.5	Не более 0,3 Not more than 0.3
Пероксидное число Peroxide value	Не более 10,0 Не более 5,0 для парентеральных лекарственных форм Maximum 10.0; Maximum 5.0 if intended for use in the manufacture of parenteral preparations	Не более 10,0 Not more than 10.0
Неомыляемые вещества Unaponifiable matter	Не более 1,5% Maximum 1.5%	Не более 1,5% Not more than 1.5%

⁷ Рафинация — обработка масла щелочью с целью выведения избыточного количества свободных жирных кислот.
⁸ Гидратация — процесс обработки масла водой для осаждения гидрофильных примесей (фосфатидов, фосфопротеидов).
⁹ European Pharmacopoeia. 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.
¹⁰ United States Pharmacopeia. USP–NF. Rockville, MD; 2024.
¹¹ European Pharmacopoeia. 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.
¹² United States Pharmacopeia. USP–NF. Rockville, MD; 2024.

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Показатели <i>Parameters</i>	Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia</i>	Фармакопея США <i>United States Pharmacopeia</i>
Касторовое масло рафинированное <i>Refined castor oil</i>		
Кислотное число <i>Acid value</i>	Не более 0,8 <i>Maximum 0.8</i>	Не более 2,0. Не более 0,8 для парентеральных лекарственных форм <i>Not more than 2.0.</i> <i>Not more than 0.8 if intended for use in injectable dosage forms</i>
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>	Не более 5,0 <i>Maximum 5.0</i>	Не более 10,0. Не более 5,0 для парентеральных лекарственных форм <i>Not more than 10.0.</i> <i>Not more than 5.0 if intended for use in injectable dosage forms</i>
Неомыляемые вещества <i>Unaponifiable matter</i>	Не более 0,8 % <i>Maximum 0.8 %</i>	Не более 0,8% <i>Not more than 0.8%</i>
Оливковое масло рафинированное <i>Refined olive oil</i>		
Щелочные примеси <i>Alkaline impurities</i>	Не более 0,1 мл 0,01 моль/л соляной кислоты <i>Not more than 0.1 mL of 0.01 M hydrochloric acid</i>	Не более 0,1 мл 0,01 н. соляной кислоты <i>Not more than 0.1 mL of 0.01 N hydrochloric acid</i>
Кислотное число <i>Acid value</i>	Не более 0,3 <i>Maximum 0.3</i>	Не более 0,3 <i>Not more than 0.3</i>
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>	Не более 10,0; не более 5,0 для парентеральных лекарственных форм <i>Maximum 10.0;</i> <i>Maximum 5.0 if intended for use in the manufacture of parenteral preparations</i>	Не более 10,0 <i>Not more than 10.0</i>
Неомыляемые вещества <i>Unaponifiable matter</i>	Не более 1,5% <i>Maximum 1.5%</i>	Не более 1,5% <i>Not more than 1.5%</i>
Подсолнечное масло рафинированное <i>Refined sunflower oil</i>		
Щелочные примеси <i>Alkaline impurities</i>	Не более 0,1 мл 0,01 моль/л соляной кислоты <i>Not more than 0.1 mL of 0.01 M hydrochloric acid</i>	Не более 0,1 мл 0,01 н. соляной кислоты <i>Not more than 0.1 mL of 0.01 N hydrochloric acid</i>
Кислотное число <i>Acid value</i>	Не более 0,5 <i>Maximum 0.5</i>	Не более 2,5 мл 0,020 н. раствора натрия гидроксида для нейтрализации <i>Not more than 2.5 mL of 0.020 N sodium hydroxide is required for neutralisation</i>
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>	Не более 10,0 <i>Maximum 10.0</i>	–
Содержание пероксидов <i>Limit of peroxide</i>	–	Не более 10,0 мЭкв/кг <i>Not more than 10.0 mEq/kg</i>
Неомыляемые вещества <i>Unaponifiable matter</i>	Не более 1,5% <i>Maximum 1.5%</i>	Не более 1,0% <i>Not more than 1.0%</i>
Рапсовое масло рафинированное <i>Refined rapeseed oil</i>		
Щелочные примеси <i>Alkaline impurities</i>	Не более 0,1 мл 0,01 моль/л соляной кислоты <i>Not more than 0.1 mL of 0.01 M hydrochloric acid</i>	Не описано <i>Not described</i>
Кислотное число <i>Acid value</i>	Не более 0,5 <i>Maximum 0.5</i>	
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>	Не более 10,0 <i>Maximum 10.0</i>	
Неомыляемые вещества <i>Unaponifiable matter</i>	–	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «–» – не нормируется.**Note.** –, not standardised.

по показателю «Пероксидное число» установлены единые нормативные требования вне зависимости от варианта дальнейшего использования масла. Требования USP для кунжутного, соевого и оливкового рафинированных масел по показателю «Пероксидное число» едины — «не более 10,0» и применимы для масла, используемого в производстве как ЛП для парентерального применения, так и других лекарственных форм. Однако для рафинированного касторового масла, предназначенного для производства ЛП для парентерального применения, в монографии USP по показателю «Пероксидное число» предусмотрены более жесткие нормативные требования — «не более 5,0» (для применения в производстве других лекарственных форм — «не более 10,0»). Таким образом, требования Ph. Eur. и USP для рафинированного касторового масла, предназначенного для производства инъекционных лекарственных форм, одинаковы — «не более 5,0».

По показателю «Кислотное число» деление нормативных требований Ph. Eur. отсутствует для рафинированных кунжутного, соевого, касторового, подсолнечного и оливкового масел, предназначенных для производства как парентеральных ЛП, так и других лекарственных форм (табл. 1). При этом в USP для рафинированного касторового масла, если оно используется для производства парентеральных ЛП, предусмотрены требования «не более 0,8», в то время как для касторового масла, предназначенного для производства других лекарственных форм, — «не более 2,0». Требования по показателю «Кислотное число» в монографиях Ph. Eur. и USP для рафинированного соевого масла различны (не более 0,5 и не более 0,3 соответственно), тогда как для рафинированного оливкового масла требования обеих фармакопей идентичны: не более 0,3. Требования по показателю «Кислотное число» не зависят от лекарственной формы, для производства которой будет использоваться масло. Нормирование неомыляемых веществ согласно Ph. Eur. и USP различается только для кунжутного рафинированного масла (табл. 1). Для рапсового масла провести сравнение требований невозможно, так как в USP описано только гидрогенизированное рапсовое масло.

При анализе требований Ph. Eur. и USP к качеству гидрогенизированных МЖР (соевое, касторовое и рапсовое) отмечено, что по показателям «Пероксидное число» и «Кислотное число» не предусмотрено отдельных требований к маслу, если оно предназначено для использования

в производстве ЛП для инъекций (табл. 2). Для гидрогенизированного соевого масла требования Ph. Eur. и USP идентичны по всем перечисленным показателям качества.

Для гидрогенизированного касторового масла согласно Ph. Eur. предусмотрен контроль по показателям «Кислотное число» и «Пероксидное число», тогда как требования USP по показателю «Пероксидное число» отсутствуют, а требования для показателя «Кислотное число» в Ph. Eur. и USP различны и составляют «не более 4,0» и «не более 3,1» соответственно.

Монография на гидрогенизированное рапсовое масло Ph. Eur. отсутствует, а требования USP для данного масла значительно отличаются от аналогичных требований к качеству других гидрогенизированных масел. Так, по показателю «Кислотное число» установлена норма «не более 6,0», а для касторового и соевого масел — «не более 3,1» и «не более 0,5» соответственно (табл. 2). При этом по показателю «Пероксидное число» для гидрогенизированного рапсового масла в USP установлены более высокие требования в сравнении с аналогичным соевым маслом.

В таблице 3 представлены требования Ph. Eur. и USP к качеству касторового и оливкового масел, полученных путем холодного отжима (virgin). Согласно USP требования к качеству касторового масла, предназначенного для производства парентеральных лекарственных форм, по показателям «Кислотное число» и «Пероксидное число» более жесткие, чем к маслу для производства других лекарственных форм. При этом согласно Ph. Eur. требования для касторового масла одинаковы независимо от его дальнейшего использования в производстве. Оливковое масло, полученное путем холодного отжима, описано только в Ph. Eur.

Таким образом, исходя из представленных в таблицах 1–3 данных, можно сделать вывод, что к маслам, применяемым для производства ЛП для парентерального применения, в большинстве случаев предъявляются более высокие требования к содержанию примесей, чем если бы это же масло применялось для производства нестерильных лекарственных форм.

В ГФ РФ XIV изд. включена фармакопейная статья «Клещевины обыкновенной семян масло жирное»¹³, другие МЖР, не описанные в ГФ РФ, должны соответствовать требованиям

¹³ ФС.3.4.0011.18 Клещевины обыкновенной семян масло жирное. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

Таблица 2. Требования ведущих зарубежных фармакопей к оценке примесей в гидрогенизированном соевом, касторовом и рапсовом маслах**Table 2.** Requirements of the European and United States pharmacopoeias for the assessment of impurities in hydrogenated soya-bean, castor, and rapeseed oils

Показатели <i>Parameters</i>	Европейская фармакопея ¹⁴ <i>European Pharmacopoeia</i> ¹⁴	Фармакопея США ¹⁵ <i>United States Pharmacopoeia</i> ¹⁵
Соевое масло гидрогенизированное <i>Hydrogenated soya-bean oil</i>		
Щелочные примеси <i>Alkaline impurities</i>	Не более 0,4 мл 0,01 моль/л соляной кислоты <i>Not more than 0.4 mL of 0.01 M hydrochloric acid</i>	Не более 0,4 мл 0,01 н. соляной кислоты <i>Not more than 0.4 mL of 0.01 N hydrochloric acid</i>
Кислотное число <i>Acid value</i>	Не более 0,5 <i>Maximum 0.5</i>	Не более 0,5 <i>Not more than 0.5</i>
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>	Не более 5,0 <i>Maximum 0.5</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>
Неомыляемые вещества <i>Unsaponifiable matter</i>	Не более 1,0% <i>Maximum 1.0%</i>	Не более 1,0% <i>Not more than 1.0%</i>
Касторовое масло гидрогенизированное <i>Hydrogenated castor oil</i>		
Щелочные примеси <i>Alkaline impurities</i>	Не более 0,2 мл 0,01 моль/л соляной кислоты <i>Not more than 0.2 mL of 0.01 M hydrochloric acid</i>	Не более 0,2 мл 0,01 н. раствора соляной кислоты <i>Not more than 0.2 mL of 0.01 N hydrochloric acid</i>
Кислотное число <i>Acid value</i>	Не более 4,0 <i>Maximum 4.0</i>	Не более 3,1 <i>Not more than 3.1</i>
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>	Не более 5,0 <i>Maximum 5.0</i>	—
Рапсовое масло гидрогенизированное <i>Hydrogenated rapeseed oil</i>		
Щелочные примеси <i>Alkaline impurities</i>	Не описано <i>Not described</i>	Не более 0,4 мл 0,01 н. соляной кислоты <i>Not more than 0.4 mL of 0.01 N hydrochloric acid</i>
Кислотное число <i>Acid value</i>		Не более 6,0 <i>Not more than 6.0</i>
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>		Не более 2,0 <i>Not more than 2.0</i>
Неомыляемые вещества <i>Unsaponifiable matter</i>		Не более 1,5% <i>Not more than 1.5%</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «—» — не нормируется.**Note.** —, not standardised.

ОФС¹⁶. Для включения в ГФ РФ XV изд. разработаны проекты фармакопейных статей на клещевины обыкновенной семян масло жирное рафинированное, клещевины обыкновенной семян масло жирное гидрогенизированное, подсолнечника однолетнего семян масло жирное рафинированное и рапса семян масло жирное рафинированное.

При оценке качества МЖР согласно ГФ РФ определяют органолептические свойства (цвет, запах, вкус), физико-химические показатели (растворимость, температура плавления и (или)

затвердевания, плотность, показатель преломления, pH, йодное число, гидроксильное число), а также контролируют содержание примесей.

Согласно ОФС «Масла жирные растительные»¹⁷ для оценки примесей предусмотрены показатели «Анизидиновое число», «Кислотное число», «Пероксидное число», «Число омыления», «Неомыляемые вещества», «Посторонние жирные масла», «Летучие вещества», «Цианиды, синильная кислота», «Фосфорсодержащие вещества», «Мыла», «Остаточные органические

¹⁴ European Pharmacopoeia. 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.¹⁵ United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2024.¹⁶ ОФС.1.5.2.0002 Масла жирные растительные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.¹⁷ Там же.

Таблица 3. Требования ведущих зарубежных фармакопей к оценке примесей в касторовом и оливковом маслах, полученных путем холодного отжима (virgin)

Table 3. Requirements of the European and United States pharmacopoeias for the assessment of impurities in cold-pressed (virgin) castor and olive oils

Показатели <i>Parameters</i>	Европейская фармакопея ¹⁸ <i>European Pharmacopoeia¹⁸</i>	Фармакопея США ¹⁹ <i>United States Pharmacopeia¹⁹</i>
Касторовое масло холодного отжима <i>Virgin castor oil</i>		
Кислотное число <i>Acid value</i>	Не более 1,5 <i>Maximum 1.5</i>	Не более 2,0. Не более 0,8 для парентеральных лекарственных форм <i>Not more than 2.0. Not more than 0.8 if intended for use in injectable dosage forms</i>
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>	Не более 10,0 <i>Maximum 10.0</i>	Не более 10,0. Не более 5,0 для парентеральных лекарственных форм <i>Not more than 10.0. Not more than 5.0 if intended for use in injectable dosage forms</i>
Неомыляемые вещества <i>Unsaponifiable matter</i>	Не более 0,8% <i>Maximum 0.8%</i>	Не более 0,8% <i>Not more than 0.8%</i>
Оливковое масло холодного отжима <i>Virgin olive oil</i>		
Кислотное число <i>Acid value</i>	Не более 2,0 <i>Maximum 2.0</i>	Не описано <i>Not described</i>
Пероксидное число <i>Peroxide value</i>	Не более 20,0 <i>Maximum 20.0</i>	
Неомыляемые вещества <i>Unsaponifiable matter</i>	Не более 1,5% <i>Maximum 1.5%</i>	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «–» – не нормируется.

Note. –, not standardised.

растворители», «Тяжелые металлы», «Мыла», «Парафин, воск, смоляные и минеральные масла», «Альдегиды», «Белки», «Вода».

Для ЛП в виде масляных растворов согласно требованиям ГФ РФ²⁰ и Фармакопеи Евразийского экономического союза (ФЕАЭС)²¹ в спецификации должен быть предусмотрен контроль качества по показателю «Кислотное и пероксидное число», что позволит характеризовать органолептические свойства масла, входящего в состав ЛП, степень его окисленности и возможной порчи.

При анализе нормативной документации российских производителей касторового масла для приема внутрь было установлено, что согласно спецификации контроль качества ЛП проводят по показателям «Кислотное число», «Число омыления», «Йодное число», «Гидроксильное число», «Пероксидное число», «Неомыляемые вещества», «Посторонние масла», «Хлорсодержащие

соединения», «Летучие вещества», «Белки», «Мыла» и др. Это представляется избыточным, поскольку данный ЛП на 100% состоит из активной фармацевтической субстанции, для которой контроль качества по перечисленным показателям уже был проведен перед розливом ЛП. В дальнейшем при разработке частных фармакопейных статей на лекарственные формы, которые получают путем розлива активных фармацевтических субстанций, представляющих собой МЖР, для оценки примесей следует ограничиться показателями «Кислотное число» и «Пероксидное число», поскольку они характеризуют раннюю порчу масла. Исключение избыточности контроля окажет положительное влияние на конечную себестоимость ЛП.

В ГФ РФ указано²², что при производстве ЛП, представляющих собой масляные растворы, как правило, предусмотрен процесс нагревания. Поскольку МЖР содержат в своем составе жирные кислоты,

¹⁸ European Pharmacopoeia. 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.
¹⁹ United States Pharmacopeia. USP–NF. Rockville, MD; 2024.
²⁰ ОФС.1.4.1.0011 Растворы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.
²¹ 2.5.1.25 Растворы. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т.1. Ч. 2. М.; 2023.
²² ОФС.1.4.1.0011 Растворы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

то повышение температуры и длительности термообработки ускоряет цепные реакции образования первичных продуктов окисления (неустойчивые пероксидные соединения различных типов). Большая часть данных продуктов обуславливает посторонние привкус и запах масла [9].

Согласно документации производителей для ЛП, содержащих в составе кунжутное масло, растворение действующего вещества в масле осуществляют при температуре от 30 до 50 °С. Производители для снижения риска порчи таких ЛП стараются исключить стадию нагревания из технологического процесса производства. Было выявлено, что для ряда ЛП, представляющих собой растворы для парентерального применения, в состав которых входит касторовое, кунжутное или оливковое масло, технологический процесс производства не всегда предусматривает процесс нагревания.

Активные фармацевтические субстанции рассмотренных ЛП представляли собой кристаллический порошок, для растворения действующего вещества и его равномерного распределения по всему объему применимы различные технологические приемы, например использование соразстворителей (этанола). Действующее вещество растворяют в этаноле, а затем полученный раствор смешивают с маслом. Такой способ широко используют при производстве парентеральных ЛП, действующими веществами которых являются ципротерон, тестостерон, фулвестрант, а в качестве основного растворителя применяют касторовое масло.

Некоторые производители используют другой способ получения масляных растворов для парентерального применения без нагревания: добавление действующего вещества непосредственно в масло и затем перемешивание полученной суспензии до полного растворения действующего вещества. При этом дополнительно может быть предусмотрено барботирование суспензии азотом или же перемешивание осуществляют в реакторе, воздух в котором замещают азотом. Такую технологию используют при производстве ЛП, содержащих оливковое или кунжутное масла. Перемешивание в атмосфере азота, а также использование барботирования предусмотрено для того, чтобы вытеснить кислород из реакционной массы и свести к минимуму химические процессы, протекающие в масле под действием кислорода.

Технология производства ЛП, представляющих собой нестерильные масляные растворы,

также включает в себя стадию нагревания. Большинство таких растворов содержат в качестве действующего вещества жидкие жирорастворимые витамины, в качестве растворителя используют масло подсолнечное, нагревание осуществляют до 50–70 °С. Для ЛП, в составе которых содержится более 50% масла, предпочтительным является использование технологических приемов, исключающих нагревание, чтобы минимизировать процессы порчи масла и обеспечить длительность хранения ЛП.

Анализ спецификаций, сертификатов качества, паспортов входного контроля на МЖР, используемых при производстве ЛП, показал, что контроль по показателям «Кислотное число» и «Пероксидное число» проводится производителями МЖР в обязательном порядке и гарантирует, что МЖР, используемое в производстве ЛП, соответствует требованиям ГФ РФ²³. Однако при анализе спецификаций ЛП, содержащих МРЖ (растворы для приема внутрь масляные, растворы для парентерального применения масляные), было выявлено, что на срок годности ЛП предусмотрен контроль только по показателю «Кислотное число», при этом контроль по показателю «Пероксидное число» не всегда присутствует в спецификации таких ЛП. Следовательно, контроль гидропероксидов, свидетельствующих о ранней порче масла, отсутствует. Некоторые производители считают, что поскольку контроль по показателю «Пероксидное число» предусмотрен спецификацией на используемое МЖР, то контроль ЛП по данному показателю является избыточным. Однако в технологическом процессе производства ЛП может быть предусмотрена стадия нагревания или длительного перемешивания без замещения воздуха в реакторе азотом, при этом перед фасовкой в тару раствор может некоторое время находиться в реакторе. Совокупность указанных факторов может оказать существенное влияние на качество ЛП в процессе его хранения, и, следовательно, контроль по показателям «Кислотное число» и «Пероксидное число» является обязательным для таких ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ требований ведущих зарубежных фармакопей к оценке примесей в наиболее часто используемых маслах жирных растительных. Показано, что в зависимости от лекарственной формы, в которой будет использовано то или иное масло, подходы к оценке примесей и нормы по показателям «Кислотное число» и «Пероксидное число» могут быть различны. Если масло предназначено для производства

²³ ОФС.1.5.2.0002 Масла жирные растительные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

лекарственных форм для парентерального применения, то к нему предъявляются более высокие требования.

При анализе нормативной документации на лекарственные препараты (ЛП), полученные путем розлива активной фармацевтической субстанции (т.е. на 100% состоящим из масла), выявлена избыточность перечня контролируемых показателей. Рекомендуется для ЛП, полученных

путем розлива, составлять спецификацию с учетом того, что контроль по основным показателям качества уже был проведен при анализе фармацевтической субстанции и повторный контроль по идентичным показателям не требуется. При подготовке частных фармакопейных статей на ЛП, представляющие собой масляные растворы, в спецификацию следует включать показатели «Кислотное число» и «Пероксидное число», характеризующие раннюю порчу масла.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ali S, Ekbal R, Salar S, Yasheshwar, Ali SA, Jaiswal AK, et al. Quality standards and pharmacological interventions of natural oils: current scenario and future perspectives. *ACS OMEGA*. 2023;8(43):39945–63. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05241>
2. Тринеева ОВ. Особенности оценки качества и перспективы стандартизации жирных растительных масел и масляных экстрактов фармацевтического назначения (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(2):114–34. Trineeva OV. Features quality assessment and prospects standartization fatty oils and oil extracts for pharmaceutical purposes (review). *Drug Development & Registration*. 2016;(2):114–34 (In Russ.). EDN: [WYJZMH](https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113236)
3. Калинин АМ, Антонова НП, Прохвятилова СС, Шефер ЕП. Определение примесей в растительных жирных маслах. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(4):51–3. Kalinin AM, Antonova NP, Prokhvatilova SS, Shefer EP. Determination of impurities in fixed vegetable oils. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin*. 2015;(4):51–3 (In Russ.). EDN: [UYSRFP](https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114981)
4. Макарова НВ, Воронина МС. Исследование окислительной стабильности нескольких видов растительных масел при различных технологических параметрах. *Инновации и продовольственная безопасность*. 2019;(3):82–90. Makarova NV, Voronina MS. Study of the oxidative stability of several types of vegetable oils with different technological parameters. *Innovations and Food Safety*. 2019;(3):82–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.31677/2311-0651-2019-25-3-82-90>
5. Chen J, Wang Y, Liu W, Zhang F, Li J, Yang H, Bi Y. Effects of free fatty acids and peroxide on thermal loss of sesamol and formation of its transformation products in soybean oil. *LWT – Food Sci Technol*. 2022;159(4617):113236. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113236>
6. Bastida S, Sanchez-Muniz FJ. Thermal oxidation of olive oil, sunflower oil and a mix of both oils during forty discontinuous domestic frying of different foods. *Food Sci Technol Int*. 2001;7(1):15–21. <https://doi.org/10.1106/1898-PLW3-6Y6H-8K22>
7. Khabbaz ES, Jaldani S, Farhoosh R. Unusual multiphase peroxidation of sunflower oil: a kinetic study. *LWT – Food Sci Technol*. 2023;184:114981. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114981>
8. King MF, Boyd LC, Sheldon BW. Effects of phospholipids on lipid oxidation of a salmon oil model system. *J Am Oil Chem Soc*. 1992;69:237–42. <https://doi.org/10.1007/BF02635893>
9. Бондаренко ЖВ, Эмелло ГГ, Хаванская ОИ. Влияние термообработки на устойчивость к окислению и жирнокислотный состав смеси растительных масел. *Труды БГТУ*. 2016;(4):162–6. Bondarenko ZhV, Emello GG, Khavanskaya OI. The influence of heat treatment on the oxidation stability and fatty acid composition of a vegetable oil mixture. *Proceedings of BSTU*. 2016;(4):162–6 (In Russ.). EDN: [WHMPOT](https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114981)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Пономаренко – написание текста рукописи, анализ технологических особенностей производства и состава лекарственных препаратов, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей рукописи; Л.И. Панова – разработка концепции исследования, анализ и систематизация нормативных требований, написание и редактирование текста рукописи, формулировка заключения.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna A. Ponomarenko drafted the manuscript, analysed the specifics of the production process and composition of the relevant medicinal products, and agreed to be accountable for all aspects of the work and the academic integrity of the article. Lyudmila I. Panova conceptualised the study, analysed and systematised regulatory requirements, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Пономаренко Анна Александровна / Anna A. Ponomarenko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3829-6225>

Панова Людмила Ивановна / Lyudmila I. Panova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>

Поступила 12.09.2024

После доработки 08.11.2024

Принята к публикации 04.12.2024

Received 12 September 2024

Revised 8 November 2024

Accepted 4 December 2024