



Е.Л. Ковалева 
О.А. Матвеева 
В.В. Шелестова 
К.А. Балацкая 

Фармакопейные требования и требования производителей к качеству твердых желатиновых капсул

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

✉ Матвеева Оксана Анатольевна; matveeva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Отсутствие национальных требований, регламентирующих качество твердых желатиновых капсул (ТЖК) без содержимого (до их заполнения лекарственным средством), вызывает трудности не только у разработчиков и производителей капсул, но также и у экспертов, осуществляющих оценку представленных на экспертизу материалов. В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного анализа требований к оценке качества ТЖК в России и за рубежом для подготовки проекта фармакопейной статьи на ТЖК без содержимого.

ЦЕЛЬ. Оценка уровня требований к качеству ТЖК, выбор показателей качества, нормативных требований, методов и методик анализа для подготовки проекта фармакопейной статьи на ТЖК.

ОБСУЖДЕНИЕ. По результатам проведенного исследования показано, что растущий интерес производителей к выпуску лекарственных препаратов в форме «капсулы» объясняется преимуществами данной лекарственной формы. В фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ), Китайской Народной Республики (ФКНР), Индии, Республики Корея и Японии включены монографии на ТЖК без содержимого. Завершено обсуждение соответствующей монографии для Фармакопее США. Отмечено, что перечень фармакопейных требований к ТЖК включает контроль по показателям «Описание», «Подлинность (желатин, титана диоксид, красители, консерванты)», «Запах», «Средняя масса капсул», «Распадаемость», «Потеря в массе при высушивании», «Микробиологическая чистота», а также контроль посторонних примесей (сульфатной золы, тяжелых металлов и мышьяка) и консервантов (парабенов, серы диоксида). Сравнительный анализ фармакопейных требований показал, что наиболее детализирован подход к контролю качества ТЖК в ГФ РБ и ФКНР. На основе анализа материалов регистрационных досье на 65 препаратов в форме «капсулы», установлено, что в России чаще всего используют ТЖК восьми производителей. Стандарты качества ТЖК этих производителей содержат все общие показатели качества, соответствующие фармакопейным требованиям, а также дополнительные показатели «Мышьяк», «Смазывающие вещества».

ВЫВОДЫ. В результате проведенного сравнительного анализа фармакопейных стандартов качества на ТЖК и стандартов производителей обоснован выбор необходимых показателей качества, норм и требований для включения в проект фармакопейной статьи на ТЖК без содержимого.

Ключевые слова: твердые желатиновые капсулы; желатин; вспомогательные вещества; красители; консерванты; методы анализа; фармакопейные требования

Для цитирования: Ковалева Е.Л., Матвеева О.А., Шелестова В.В., Балацкая К.А. Фармакопейные требования и требования производителей к качеству твердых желатиновых капсул. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):620–633. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-6-620-633>

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. Е.Л. Ковалева — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elena L. Kovaleva 
Oksana A. Matveeva 
Valentina V. Shelestova 
Ksenia A. Balatskaya 

Pharmacopoeias' and Manufacturers' Requirements for the Quality of Hard Gelatin Capsule Shells

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

✉ Oksana A. Matveeva; matveeva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The lack of national requirements regulating the quality of empty hard gelatin capsule shells (before filling with medicines) causes difficulties not only for capsule developers and manufacturers but also for experts evaluating regulatory submissions. This necessitates a comparative analysis of Russian and international requirements for the quality of hard gelatin capsule shells in order to draft a pharmacopoeia monograph on empty hard gelatin capsule shells.

AIM. This study aimed to analyse the level of quality requirements for hard gelatin capsule shells, the selection of quality attributes for testing, and the applicable methods and analytical procedures for the preparation of a draft monograph for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

DISCUSSION. The results of this study indicate that the growing interest of manufacturers in producing capsule formulations is due to a number of features and advantages of this dosage form. Monographs on empty hard gelatin capsule shells are available in the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, the Indian Pharmacopoeia, the Pharmacopoeia of the People's Republic of China, the Korean Pharmacopoeia, and the Japanese Pharmacopoeia. The pharmacopoeial requirements for hard gelatin capsule shells include testing for quality attributes, such as description, identification (gelatin, titanium dioxide, dyes, and preservatives), odour, average capsule mass, disintegration, loss on drying, microbiological quality, impurities (sulfate ash, heavy metals, and arsenic), and preservatives (parabens and sulfur dioxide). Compared with other pharmacopoeias, the pharmacopoeias of Belarus and China provide the most detailed approach to the control of hard gelatin capsule shells. According to the materials of registration dossiers for 65 medicinal products formulated as capsules, the hard gelatin capsule shells that are most frequently used in Russia are produced by eight manufacturers. The specifications of these manufacturers include all the common quality attributes described in the pharmacopoeias and additional tests for arsenic and lubricants.

CONCLUSIONS. The results of this comparative analysis of pharmacopoeial quality standards and manufacturers' specifications for hard gelatin capsule shells justify the selection of the necessary quality attributes, limits, and requirements for inclusion in the draft monograph on empty hard gelatin capsule shells.

Keywords: hard gelatin capsules; gelatin; excipients; dyes; preservatives; methods of analysis; pharmacopoeial requirements

For citation: Kovaleva E.L., Matveeva O.A., Shelestova V.V., Balatskaya K.A. Pharmacopoeias' and manufacturers' requirements for the quality of hard gelatin capsule shells. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):620–633. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-6-620-633>

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. Elena L. Kovaleva has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Твердые желатиновые капсулы (ТЖК) широко используются для производства лекарственных препаратов (ЛП). Капсульное производство в СССР появилось еще во второй половине XX века, но до сих пор в Российской Федерации отсутствуют общие требования к контролю каче-

ства пустых ТЖК (без содержимого). Представляется актуальным проведение сравнительного анализа требований зарубежных фармакопей к качеству ТЖК, который может стать основой для подготовки проекта соответствующей фармакопейной статьи (ФС) для Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ).

Цель работы — оценка уровня требований к качеству твердых желатиновых капсул (ТЖК), выбор показателей качества, нормативных требований, методов и методик анализа для подготовки проекта фармакопейной статьи на ТЖК.

Задачи исследования:

- оценить объемы применения ТЖК для производства зарегистрированных в Российской Федерации препаратов в лекарственной форме «капсулы»;
- провести сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей к качеству ТЖК;
- провести сравнительный анализ нормативных документов производителей, регламентирующих качество ТЖК (спецификаций, сертификатов качества, аналитических методик на ТЖК).

В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. Проведен сравнительный анализ требований к качеству пустых ТЖК, которые описаны в ФС «Капсулы твердые желатиновые» Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ)¹, монографиях «Vacant Gelatin Capsules» Фармакопеи Китайской Народной Республики (ФКНР)², «Hard Gelatin Capsule Shells» Индийской фармакопеи (ИФ)³, «Hard Gelatin Capsule Shells» Японской фармакопеи (ЯФ)⁴, «Capsules» Фармакопеи Республики Корея (ФРК)⁵ и проекте монографии «Hard Gelatin Capsule Shells» для Фармакопеи США (USP)⁶.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общая характеристика ТЖК и их получение.

Под капсулами подразумевают как готовые дозированные формы, состоящие из полимерной оболочки, наполненные различными веществами, так и незаполненные емкости заданных размеров, предназначенные для капсулирования⁷.

Среди дозированных лекарственных форм ЛП в капсулах занимают приоритетное положение после таблеток и растворов в ампулах [1]. Производство и потребление лекарственных средств в форме капсул в России увеличивается [2]. К преимуществам лекарственной формы «капсулы» можно отнести высокую точность дозирования помещаемых в них лекарственных веществ ($\pm 3\%$), маскировку неприятных органолептических свойств лекарственных средств

(вкуса, запаха), удобство в применении (некоторые капсулы благодаря гладким и скользящим оболочкам легче принимать внутрь), способность оболочки капсулы обеспечивать защиту от разрушающей среды желудочно-кишечного тракта и предупреждать контакт с пищей и другими лекарственными средствами, возможность применять субстанции в неизменном виде, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению (как при производстве таблеток), возможность использовать меньшее количество вспомогательных веществ, чем при производстве таблеток [3]. Снижение качества ТЖК может привести к неэффективной доставке действующего вещества в организм человека [4].

В зависимости от содержания пластификаторов, физических характеристик оболочки и технологии получения различают два типа капсул: мягкие (с цельной оболочкой) и твердые (корпус с крышечкой) [5]. Мягкие желатиновые капсулы (МЖК) получили свое название от того, что в процессе их изготовления наполнитель помещают в еще мягкую, эластичную оболочку, после чего капсулы подвергаются дальнейшим процессам формования, в результате которых первоначальная эластичность оболочки частично, а иногда и полностью теряется [6]. ЛП в форме МЖК представлены на рынке в меньшем количестве по сравнению с препаратами в ТЖК. Доля зарегистрированных препаратов, выпускаемых в ТЖК, на российском рынке составляет 91%, а в МЖК, соответственно, 9% [2]. Твердые капсулы заполняют лекарственным средством только после полного технологического цикла формования, когда готовые оболочки приобретут жесткость [7]. Как правило, пустые ТЖК не производятся самим производителем ЛП, а закупаются в готовом виде. Процесс получения ТЖК не является простым из-за ряда технологических ограничений: большая длительность процесса формования по сравнению с таблетированием из-за медленной сушки капсул, необходимость контроля качества капсул, возможность потенциальных дефектов (протекание, деформация или склеивание капсул), высокая доля отходов (до 30%) в процессе производства капсул, гигроскопичность и возможность контаминации желатиновой оболочки

¹ Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. 2012.

² Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

³ Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

⁴ Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version; 2021.

⁵ Korean Pharmacopoeia. 12th ed. 2024.

⁶ <https://www.uspnf.com/pharmacopeial-forum/pf-legacy-pdfs-archive-28-44>

⁷ ОФС.1.4.1.005 Капсулы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

микроорганизмами, что требует применения консервантов и соблюдения определенных условий хранения [8]. Для производства ТЖК в настоящее время применяют в основном метод погружения, основанный на использовании охлажденных, смазанных маслом специальных «макальных» рам со штифтами в форме капсул. Штифты опускают в нагретую желатиновую массу, которая застывает на них тонкой оболочкой, после чего оболочку снимают и формуют капсулы⁸ [9, 10].

По внешнему виду ТЖК представляют собой цилиндр с полусферическими концами, состоящий из двух частей — корпуса и крышечки, которые входят одна в другую, не образуя зазоров. Для надежного соединения корпуса с крышечкой и предотвращения их раскрытия в процессе транспортировки на капсулах предусмотрены «замки» в виде специальных канавок и выступов [11]. ТЖК имеют восемь стандартных типоразмеров от 5 до 000 вместимостью от 0,13 до 1,37 мл и дополнительный девятый типоразмер № 0el вместимостью 0,78 мл (0 elongated), т.е. размер 0 капсул удлиненной формы⁹. Согласно ГФ РФ XV изд. допускается возможность использования капсул других размеров¹⁰.

Ранее, до 1980-х гг., ТЖК наполняли в основном порошками и гранулами, в настоящее время ТЖК наполняют также капсулами меньших размеров, микрокапсулами, микротаблетками, пеллетами, липофильными вязкими жидкостями, пастами. В зависимости от способа применения различают капсулы для приема внутрь, капсулы ректальные, капсулы для рассасывания, капсулы жевательные, капсулы вагинальные, капсулы с порошком для ингаляций и др.¹¹

Основным компонентом капсульной оболочки является желатин, используют и другие полимерные структурообразователи и вспомогательные вещества: непрозрачные наполнители, поверхностно-активные вещества, антимикробные консерванты, красители, ароматизаторы, разрешенные к медицинскому применению¹².

Желатин — продукт частичного гидролиза коллагена, образующего главную часть соедини-

тельной ткани позвоночных. Наиболее часто используемыми источниками желатина являются свиная кожа (46%), бычьи шкуры (29,4%), кости свиней и крупного рогатого скота (23,1%), кости и хрящи рыб (1,5%) [12]. Используемый метод гидролиза коллагена определяет природу конечного продукта, обозначенного как желатин марки А (кислотный) и марки В (щелочной), которые различаются между собой по ряду физико-химических показателей [11, 13]. В Российской Федерации получают желатин марки В, а за рубежом в производстве капсул используют смеси желатина А и В, получая желатиновую массу с наиболее оптимальными реологическими характеристиками (прочность, вязкость и др.) [14].

Фармакопейные требования к качеству ТЖК.

Оценивают внешний вид капсул, их форму, поверхность и структуру, исходные компоненты, входящие в состав капсул. Капсулы должны иметь гладкую поверхность, не должны содержать воздушных пузырьков и механических повреждений¹³.

Согласно ГФ РБ¹⁴ требуется определение внешнего вида и физических характеристик капсул с указанием количества испытуемых капсул и методик анализа. Соответствие физических характеристик капсул определяют по параметрам «длина закрытой на «замок» капсулы», «толщина стенки капсулы», «масса 100 капсул», указаны допустимые отклонения. По ИФ¹⁵ так же, как и по ГФ РБ, предусмотрена оценка внешнего вида и размеров капсул. В ФКНР приведено описание капсул, но, в отличие от ГФ РБ и ИФ, указание размеров не предусмотрено, однако предусмотрено определение запаха капсул в рамках показателя «Описание» с нормой «Запах отсутствует»¹⁶. В монографии ИФ определение запаха вынесено в отдельный показатель «Запах». Определение по этому показателю проводится на 100 капсулах, предварительно выдержанных в герметично укупоренном сосуде при температуре 30–40 °С в течение суток (норма: «Не должно наблюдаться постороннего запаха»). В соответствующей монографии ФРК описание ограничено одной фразой «Эластичные

⁸ Мягкие лекарственные формы Желатиновые капсулы. Изготовление оболочек капсул способом погружения. В кн.: Быковский СН, Василенко ИА, Демина НБ, ред. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: Перо; 2015.

⁹ ОФС.1.4.1.005 Капсулы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

¹² Там же.

¹³ Там же.

¹⁴ Капсулы желатиновые. Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. 2012.

¹⁵ Hard gelatin capsule shells. Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

¹⁶ Vacant gelatin capsules. Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

и не имеют запаха»¹⁷. Описания внешнего вида капсул в ЯФ не указано¹⁸. В проекте монографии USP определения внешнего вида капсул также не предусмотрено¹⁹.

Согласно ИФ и ГФ РБ требуется определение средней массы капсул. В ГФ РБ по показателю «Масса 100 капсул» нормы не указаны. В монографии ИФ введены значения номинальной массы для капсул пяти размеров (от «0» до «4»), испытанию также подлежат 100 капсул, для которых отклонение средней массы от номинальной должно укладываться в диапазон $\pm 10\%$. В ФКНР, ЯФ и ФРК контроль средней массы капсул не предусмотрен.

Контроль качества капсул включает идентификацию их химического состава. Поскольку основным компонентом ТЖК является желатин, его идентификация является обязательной и осуществляется с использованием качественных реакций. Согласно ФКНР подлинность желатина определяют по реакции с дихроматом калия в растворе соляной кислоты, осаждением белков с таниновой кислотой и в реакции с натронной известью с образованием газа, который окрашивает смоченную красную лакмусовую бумажку в синий цвет (реакция на аминный азот в белках)²⁰.

В ГФ РБ указаны две качественные реакции: с таниновой кислотой и раствором меди(II) сульфата (биуретовая реакция). В монографии ИФ приведены реакции осаждения белков пикриновой и таниновой кислотами. В проекте монографии USP предусмотрено включение двух качественных реакций на желатин: взаимодействие с раствором меди(II) сульфата (биуретовая реакция), в результате которой образуется фиолетовое окрашивание, и идентификация желирующего желатина (нагревание раствора твердых желатиновых капсул до 60 °C в течение 15 мин с последующим выдерживанием до 6 ч при температуре 2–8 °C, в результате при переворачивании пробирки ее содержимое не вытекает)²¹. В ЯФ и ФРК идентификация не предусмотрена. Качественные реакции с раствором меди(II) сульфата, таниновой кислотой и реакция на geleобразование используются в ГФ РФ XIV изд.²²

Для придания более эстетичного вида, обозначения разных дозировок одного и того же ЛП

и удобства при использовании потребителями капсулы при производстве окрашивают. В качестве красителей используют вещества природного происхождения (карминовая кислота, хлорофилл, бета-каротин и др.), малая токсичность которых подтверждена согласно регуляторным требованиям в большинстве стран, неорганические пигменты (красители на основе железа оксида — желтый, красный и черный), а также органические красители, разрешенные к медицинскому применению. Количество красителей в составе одной капсулы, как правило, не превышает 50 мкг.

В ГФ РБ предусмотрена идентификация органических красителей (хинолиновый желтый, апельсиновый желтый, кармузан, понсо 4R, красный очаровательный, индигокармин, бриллиантовый голубой, зеленый S) методом спектрофотометрии в диапазоне от 350 до 650 нм, указаны длины волн, при которых наблюдается максимум поглощения, и удельные показатели поглощения красителей²³. Присутствие в капсулах в качестве красителя железа(III) оксида определяют качественной реакцией зольного остатка с растворами аммония персульфата и аммония роданида с образованием железо-роданидного комплекса, окрашивающего раствор в темно-красный цвет.

Если фармацевтические субстанции являются светочувствительными, используют капсулы с замутнителями — веществами, позволяющими получить непрозрачные капсулы. При добавлении замутнителей в желатиновую массу образуется устойчивая мелкодисперсная суспензия. Чаще всего в качестве замутнителя в состав капсул добавляют титана диоксид, реже — алюминия гидроксид или кальция карбонат. В ГФ РБ предусмотрена идентификация титана диоксида: получают зольный остаток и проводят реакцию с калия сульфатом с последующим добавлением серной кислоты и нескольких капель раствора пероксида водорода, в результате образуется пероксидный комплекс титана(IV), окрашенный в желтый цвет²⁴. В других фармакопеях идентификация красителей и замутнителей не предусмотрена.

В составе желатиновой капсулы вода выполняет функцию пластификатора, при снижении количества воды стенки капсулы теряют эластичность,

¹⁷ Capsules. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. 2024.

¹⁸ Hard gelatin capsule shells. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. 2021.

¹⁹ <https://www.uspnf.com/pharmacopeial-forum/pf-legacy-pdfs-archive-28-44>

²⁰ Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

²¹ <https://www.uspnf.com/pharmacopeial-forum/pf-legacy-pdfs-archive-28-44>

²² ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

²³ Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. 2012.

²⁴ Там же.

становятся хрупкими [15]. Избыточное влажностное содержание приводит к набуханию стенок капсулы. Как повышение, так и понижение влажности капсул может негативно сказываться на свойствах лекарственных средств, которыми заполняют капсулы. Поэтому нормирование содержания влаги по показателю «Потеря в массе при высушивании» является критичным для желатиновых капсул. Согласно требованиям большинства фармакопей испытание проводят из навески массой 1 г при температуре 105 °С. Нормы содержания воды по ГФ РБ, монографиям ФКНР и ИФ укладываются в диапазон 12–17%, в ЯФ указаны более узкие нормы: 13–16%²⁵. Исключение составляют требования USP, согласно которым нижний предел содержания влаги 9,0%²⁶.

Важным показателем качества ТЖК является их распадаемость, которую определяют по скорости разрушения капсул в результате механического воздействия или растворения в воде, либо в кислоте хлористоводородной, либо в искусственном (натуральном) желудочном и (или) кишечном соке. Температура, при которой проводят испытание распадаемости ТЖК, составляет 37±2 °С, если указано, используют диски. В таблице 1 приведено время распадаемости, регламентированное различными фармакопеями.

В монографии ИФ (табл. 1) дополнительно отмечается, что испытание на распадаемость не применяют к капсулам, предназначенным для использования в ингаляционных препаратах. В ЯФ и ФРК контроль распадаемости капсул не предусмотрен. По ФКНР испытания проводят с капсулами, заполненными тальком, что позволяет приблизить полученные результаты к предполагаемым результатам испытания ЛП на распадаемость²⁷. Согласно USP также предусмотрена возможность заполнения капсул вспомогательными веществами: например крахмалом, тальком или лактозой²⁸.

Любая лекарственная форма, включая капсулы, должна оставаться стабильной в течение установленного срока годности, т.е. сохранять свои исходные свойства и соответствовать стандартам качества при соблюдении условий хранения. Чтобы обеспечить стабильность, в состав капсул добавляют консерванты, например метилпарагидроксibenzoат и пропилпарагидроксibenzoат, имеющие разный спектр действия и часто используемые в комбинации (в соотношении 4:1). Реже в качестве консерванта используют сорбиновую кислоту. Согласно требованиям ИФ, ЯФ и ФРК на ТЖК содержание консервантов не оценивают, а в ГФ РБ и ФКНР их контроль предусмотрен, испытание проводят методом

Таблица 1. Требования зарубежных фармакопей по показателю «Распадаемость» для контроля качества твердых желатиновых капсул

Table 1. International pharmacopoeial requirements for the disintegration of hard gelatin capsule shells

Фармакопеи <i>Pharmacopoeias</i>	Нормы <i>Requirements</i>	Интерпретация результатов <i>Result interpretation</i>
Государственная фармакопея Республики Беларусь, 2012 <i>State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, 2012</i>	Не более 20 мин, диски используют при необходимости. Допускается наличие оболочки на сетке <i>Not more than 20 min; if necessary, add discs. The shell may remain on the basket mesh.</i>	1 этап — 6 капсул. Если 1 или 2 капсулы не распались, испытание повторяют на других 12 капсулах. Не менее 16 из 18 капсул должны распаться <i>Stage 1: 6 capsules. If 1 or 2 capsules fail to disintegrate, repeat the test on 12 additional capsules. The requirements of the test are met if not fewer than 16 of the 18 capsules tested have disintegrated</i>
Фармакопея США, 2024 <i>United States Pharmacopoeia, 2024</i>	Не более 15 мин, с использованием дисков <i>Not more than 15 min; with discs</i>	
Индийская фармакопея, 2022 <i>Indian Pharmacopoeia, 2022</i>	Не более 15 мин, с использованием дисков <i>Not more than 15 min; with discs</i>	
Фармакопея Китайской Народной Республики, 2020 <i>Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2020</i>	Заполненные тальком 6 капсул должны распаться в течение 10 мин, если одна из капсул не распалась — проводят повторный тест <i>6 talc-filled capsules disintegrate within 10 min. If 1 capsule fails to disintegrate, repeat the test</i>	1 этап — 6 капсул. Если 1 капсула не распалась, то повторяют испытание на 6 капсулах. Не менее 11 капсул из 12 должны распаться <i>Stage 1: 6 capsules. If 1 capsule fails to disintegrate, repeat the test on 6 additional capsules. The requirements of the test are met if not fewer than 11 of the 12 capsules tested have disintegrated</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

²⁵ Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. 2021.

²⁶ <https://www.uspnf.com/pharmacopoeial-forum/pf-legacy-pdfs-archive-28-44>

²⁷ Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

²⁸ <https://www.uspnf.com/pharmacopoeial-forum/pf-legacy-pdfs-archive-28-44>

высокоэффективной жидкостной хроматографии. Содержание метил- и пропилпарагидроксибензоатов в ГФ РБ нормируется по верхнему пределу — не более 0,4 и 0,1% соответственно²⁹. Согласно ФС ГФ РБ проведение испытания является обязательным, даже если в маркировке не указано наличие консервантов. Отличием требований ФКНР является определение общего содержания парабенов (метил-, этил-, пропил-, и бутилпарагидроксибензоатов), которых в сумме должно быть не более 0,05%³⁰. В монографии ФКНР указано, что испытание не проводят, если парабены не используются в производстве капсул.

Помимо определения содержания парабенов, в ФКНР предусмотрен контроль сульфитов, которые, как правило, в виде натрия сульфита или натрия метабисульфита, также могут использоваться при производстве желатиновых капсул. Сульфиты служат источником диоксида серы, являющегося консервантом, остаточное содержание которого в ТЖК не должно превышать 100 ppm (0,01%)³¹. В то же время допустимое содержание диоксида серы в желатине составляет «не более 50 ppm» и регламентировано во всех монографиях на желатин. Увеличение его допустимого предела в ТЖК не совсем объяснимо.

Оценку содержания примесей в ТЖК проводят путем определения общей золы, сульфатной золы и тяжелых металлов. Содержание общей золы характеризует общее содержание веществ минерального происхождения в ЛП и ТЖК и контролируется только согласно требованиям ГФ РБ. Нормы по показателю «Общая зола» для прозрачных и непрозрачных капсул различаются, что связано с содержанием загустителя, как правило, титана диоксида (прозрачные капсулы — не более 2,0%, прозрачные/непрозрачные — не более 5,0%, непрозрачные — не более 7,0%)³². Взамен показателя «Общая зола» в ФКНР предусмотрено определение «Сульфатной золы» (прозрачные капсулы — не более 2,0%, прозрачные/непрозрачные капсулы — не более 3,0%, непрозрачные капсулы — не более 5,0%)³³.

Испытание на тяжелые металлы, согласно ГФ РБ, проводят из зольного остатка, сравнивают окраску испытуемого и эталонного растворов (норма: «не более 0,005%»)³⁴. По показателю «Тяжелые металлы» в ФКНР установлены более жесткие требования: «не более 40 ppm» (0,004%)³⁵, в других фармакопеях контроль тяжелых металлов не предусмотрен.

Согласно ФКНР для ТЖК необходим контроль по показателю «Хром», для содержания которого установлена норма «не более 2 ppm»³⁶. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Обычно соединения хрома используются для дубления шкур, отходы кожевенного производства являются сырьем для получения желатина. В Китае в 2012 г. в желатиновых капсулах было обнаружено высокое содержание хрома, причиной чего являлось использование для производства капсул технического желатина вместо пищевого³⁷. В соответствии с российскими требованиями содержание хрома в пищевом желатине не должно превышать 10 ppm, согласно ГФ РБ XIV изд. также установлен предел содержания хрома «не более 10 ppm»³⁸.

Желатиновая масса является благоприятной средой для размножения микроорганизмов. В ГФ РБ по показателю «Микробиологическая чистота» не приведены нормы, а указана ссылка на статью 5.1.4. «Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций», согласно которой к ТЖК предъявляют общие требования по содержанию аэробных микроорганизмов — не более 1000 КОЕ/г (10^3 КОЕ/г) и грибов — не более 100 КОЕ/г (10^2 КОЕ/г). Дополнительно предусмотрен контроль специфицированных микроорганизмов: ТЖК должны соответствовать требованиям для субстанций природного происхождения (национальные требования) — отсутствие *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в 1 г; отсутствие *Salmonella* в 10 г; не более 10^2 КОЕ/г грамотрицательных бактерий, толерантных к желчи, либо не более 10^2 КОЕ/г бактерий семейства *Enterobacteriaceae* при испытании в соответствии

²⁹ Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. 2012.

³⁰ Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

³¹ Там же.

³² Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. 2012.

³³ Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

³⁴ Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. 2012.

³⁵ Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

³⁶ Там же.

³⁷ Morrison N. SFDA clamps down on chromium-tainted gel capsules. 2012. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2012/04/23/SFDA-clamps-down-on-chromium-tainted-gel-capsules>

³⁸ ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

с альтернативной методикой определения. Согласно ФКНР и ИФ, в отличие от требований ГФ РБ, не проводится определение грамотрицательных бактерий, толерантных к желчи, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*³⁹ и не контролируется содержание дрожжевых и плесневых грибов⁴⁰. Контроль по показателю «Микробиологическая чистота» предусмотрен в ЯФ и проекте монографии USP. Согласно ЯФ контролируют исключительно количество аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов. В монографии ФРК указания по микробиологической чистоте не приведены (табл. 2).

Единые нормы для пустых ТЖК применять некорректно, так как ЛП в лекарственной форме «капсулы» классифицируют в зависимости от способа применения: капсулы для приема внутрь, капсулы для ингаляций и др. ЛП для ингаляций долж-

ны соответствовать требованиям 2-й категории препаратов по микробиологической чистоте согласно ГФ РФ XIV изд.⁴¹, при этом сама капсула в организм человека не попадает, но попадает ее содержимое. ЛП для приема внутрь относят к 3-й категории по микробиологической чистоте.

Такой же дифференцированный подход предусмотрен в проекте монографии USP, определены 4 категории капсул: для приема внутрь, для ингаляций, для назального применения и вагинальные⁴². Требования к микробиологической чистоте капсул, указанные в проекте монографии USP, представлены в таблице 3.

В монографию ФКНР, в отличие от ГФ РБ, ИФ, АФ, ЯФ и ФРК, дополнительно включены показатели качества «Степень уплотнения», «Хрупкость», «Вязкость», «Этиленхлоргидрин», «Этиленоксид (оксан)»⁴³.

Таблица 2. Сравнительная характеристика требований зарубежных фармакопей по показателю «Микробиологическая чистота» для твердых желатиновых капсул

Table 2. Comparison of international pharmacopoeial requirements for the microbiological quality of hard gelatin capsule shells

Определяемый показатель <i>Parameter</i>	Фармакопейные требования <i>Pharmacopoeial requirements</i>			
	ГФ РБ <i>Ph. Bel.</i>	ФКНР <i>ChP</i>	ИФ <i>IP</i>	ЯФ <i>JP</i>
Общее количество аэробных микроорганизмов <i>Total aerobic microbial count</i>	Не более 1000 КОЕ/г <i>Not more than 1000 CFU/g</i>	Не более 1000 КОЕ/г <i>Not more than 1000 CFU/g</i>	Не более 1000 КОЕ/г <i>Not more than 1000 CFU/g</i>	Не более 1000 КОЕ/г <i>Not more than 1000 CFU/g</i>
Общее количество дрожжевых и плесневых грибов <i>Total yeasts and moulds count</i>	Не более 100 КОЕ/г <i>Not more than 100 CFU/g</i>	Не более 100 КОЕ/г <i>Not more than 100 CFU/g</i>	–	Не более 100 КОЕ/г <i>Not more than 100 CFU/g</i>
<i>Escherichia coli</i>	Отсутствие в 1 г <i>Absent in 1 g</i>	Отсутствие в 1 г <i>Absent in 1 g</i>	Отсутствие в 1 г <i>Absent in 1 g</i>	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	Отсутствие в 1 г <i>Absent in 1 g</i>	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Отсутствие в 1 г <i>Absent in 1 g</i>	–	–	–
Грамотрицательные бактерии, толерантные к желчи <i>Absence of bile-tolerant gram-negative bacteria</i>	Не более 100 КОЕ/г <i>Not more than 100 CFU/g</i>	–	–	–
Бактерии рода <i>Salmonella</i> <i>Absence of Salmonella</i>	Отсутствие в 10 г <i>Absent in 10 g</i>	Отсутствие в 10 г <i>Absent in 10 g</i>	Отсутствие в 10 г <i>Absent in 10 g</i>	–

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. ГФ РБ – Государственная фармакопея Республики Беларусь, 2012; ФКНР – Фармакопея Китайской Народной Республики, 2020; ИФ – Индийская фармакопея, 2022; ЯФ – Японская фармакопея, 2021; «–» – определение не предусмотрено.

Note. Ph. Bel., State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (2012); ChP, Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020); IP, Indian Pharmacopoeia (2022); JP, Japanese Pharmacopoeia (2021); –, not provided.

³⁹ Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

⁴⁰ Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

⁴¹ ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁴² <https://www.uspnf.com/pharmacopoeial-forum/pf-legacy-pdfs-archive-28-44>

⁴³ Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

Таблица 3. Требования по показателю «Микробиологическая чистота», указанные в проекте монографии Фармакопеи США на твердые желатиновые капсулы**Table 3.** Microbiological quality requirements set forth in the United States Pharmacopeia monograph on hard gelatin capsule shells

Определяемый показатель <i>Parameter</i>	Требования Фармакопеи США для отдельных категорий капсул <i>United States Pharmacopeia requirements for specific types of capsules</i>			
	Для приема внутрь <i>Oral capsules</i>	Для ингаляционного применения <i>Capsules for inhalation</i>	Для назального применения <i>Capsules for nasal use</i>	Для вагинального применения <i>Vaginal capsules</i>
Общее количество аэробных микроорганизмов <i>Total aerobic microbial count</i>	Не более 1000 КОЕ/г <i>Not more than 1000 CFU/g</i>	Не более 100 КОЕ/г <i>Not more than 100 CFU/g</i>	Не более 100 КОЕ/г <i>Not more than 100 CFU/g</i>	Не более 100 КОЕ/г <i>Not more than 100 CFU/g</i>
Общее количество дрожжевых и плесневых грибов <i>Total yeasts and moulds count</i>	Не более 100 КОЕ/г <i>Not more than 100 CFU/g</i>	Не более 10 КОЕ/г <i>Not more than 10 CFU/g</i>	Не более 10 КОЕ/г <i>Not more than 10 CFU/g</i>	Не более 10 КОЕ/г <i>Not more than 10 CFU/g</i>
<i>Escherichia coli</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	Отсутствие <i>Absent</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	Отсутствие <i>Absent</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	Отсутствие <i>Absent</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	Отсутствие <i>Absent</i>
Грамотрицательные бактерии, толерантные к желчи <i>Absence of bile-tolerant gram-negative bacteria</i>	–	Отсутствие <i>Absent</i>	–	–
<i>Candida albicans</i>	–	–	–	Отсутствие <i>Absent</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «–» – определение не предусмотрено.**Note.** –, not provided.

Показатель качества «Степень уплотнения» служит для проверки герметичности капсул, а показатель «Хрупкость» является способом оценки прочности капсул. По показателю «Вязкость» определяют кинематическую вязкость водного раствора капсул. Эти показатели можно отнести к фармацевтико-технологическим испытаниям, которые, по нашему мнению, следует проводить в рамках процесса производства ТЖК.

Этиленоксид (оксан) широко использовался для стерилизации капсул в 1970–1980 гг., но в настоящее время больше не применяется в странах Европейского союза и США, однако используется в Китае⁴⁴ [16]. Этиленоксид представляет собой бесцветный газ, который обладает раздражающим, сенсibilизирующим и наркотическим действием⁴⁵. Имеются также данные о его канцерогенных свойствах⁴⁶. В монографии ФКНР отмечено, что содержание этиленоксида определяют в случае, если он используется для стерилизации капсул. Этиленхлоргидрин

вместе с этиленгликолем образуются при разрушении этиленоксида. Необходимость количественного определения этиленхлоргидрина связана с его высокой токсичностью. Для определения этиленоксида и этиленхлоргидрина используют метод газовой хроматографии.

Таким образом, на основании проведенного анализа требований зарубежных фармакопей установлено:

- ФС и монографии на пустые ТЖК включены в ГФ РБ, ФКНР, ИФ, ЯФ, ФРК. Подготовлен проект монографии для USP. В Российской Федерации отсутствуют национальные требования, регламентирующие качество ТЖК;
- наиболее детально требования к качеству ТЖК определены в ГФ РБ и ФКНР;
- общими показателями качества для ТЖК согласно требованиям ГФ РБ, ФКНР, ИФ являются «Описание», «Распадаемость», «Подлинность», «Потеря в массе при высушивании», «Микробиологическая чистота».

⁴⁴ Яковлев Г.А. О нежелательности газовой стерилизации pH-зондов (ZrH-зондов) окисью этилена. Функциональная гастроэнтерология. 2014. <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7499>

⁴⁵ Там же.

⁴⁶ Монахова М. Стерилизация излучением, стерилизация этиленоксидом. <http://sterilize.ru/2019/12/22/стерилизация-излучением-стерилизац/>

По ГФ РБ и ФКНР дополнительно необходим контроль содержания примесей и консервантов в ТЖК. Монографии ЯФ и ФРК не содержат большинства требований, указанных в ГФ РБ, ФКНР, ИФ.

Сравнительный анализ требований производителей ТЖК к их качеству. На основании материалов 65 регистрационных досье на ЛП в лекарственной форме «капсулы» (66% ЛП российского производства) проведен сравнительный анализ требований к качеству пустых ТЖК, указанных в нормативных документах производителей (спецификации, сертификаты анализа, паспорта входного контроля, аналитические методы и методики анализа).

Установлено, что большинство российских производителей ЛП используют готовые ТЖК зарубежного производства. Для анализа было отобрано 8 производителей ТЖК, продукция которых чаще всего используется в производстве ЛП (табл. 4).

В результате проведенных исследований установлено, что в сертификатах анализа производители ТЖК обычно указывают информацию о составе капсул (перечень компонентов, количество каждого из них) и стандарты,

регламентирующие их качество. В состав ТЖК большинства производителей помимо желатина также входят титана диоксид и различные красители (железа оксиды и др.). В сертификатах на ТЖК двух производителей в составе дополнительно указаны вода очищенная и натрия лаурилсульфат.

Показатели качества «Описание» и «Подлинность» включены как в зарубежные фармакопеи, так и в сертификаты анализа производителей ТЖК и спецификации готовых ЛП. Для идентификации желатина в составе ТЖК все производители, за исключением одного, используют качественную реакцию с образованием характерного геля при охлаждении раствора капсул, а также качественные реакции с растворами пикриновой, таниновой кислот и меди(II) сульфата. Только один производитель ТЖК проводит подтверждение подлинности желатина в соответствии с методиками монографии ФКНР.

Для идентификации титана диоксида производители используют качественную реакцию с пероксидом водорода, аналогичную указанной в ГФ РБ⁴⁷. Подлинность красителей в составе ТЖК подтверждают методом тонкослойной хроматографии или качественной реакцией с раствором ферроцианида калия (железа оксиды).

Таблица 4. Производители твердых желатиновых капсул, используемых в России для производства готовых лекарственных препаратов в лекарственной форме «капсулы»

Table 4. Manufacturers of hard gelatin capsule shells used in Russia for the production of finished medicinal products formulated as capsules

Название производителя капсул, страна производства <i>Capsule shell manufacturer, country of manufacturing</i>	Количество лекарственных препаратов, выпускаемых в капсулах указанного производителя <i>Number of medicinal products produced using capsule shells from the manufacturer</i>
Capsugel, Бельгия <i>Capsugel, Belgium</i>	28
ACG Europe d.o.o, Хорватия <i>ACG Europe d.o.o, Croatia</i>	19
Hubei Humanwell Pharmaceutical Excipients Co., Ltd., Китай <i>Hubei Humanwell Pharmaceutical Excipients Co., Ltd., China</i>	5
Цзянсу Лэфань Кэпсул Ко., Лтд., Китай <i>Jiangsu Lefan Capsule Co., Ltd, China</i>	4
Shanxi Guansheng Medicinal Capsule Co., Ltd (GS Capsule), Китай <i>Shanxi Guansheng Medicinal Capsule Co., Ltd (GS Capsule), China</i>	3
ООО «Артлайф», Россия <i>ООО Artlife, Russia</i>	3
Uni-Capsule (Jiangsu) Capsule Co., Ltd., Китай <i>Uni-Capsule (Jiangsu) Capsule Co., Ltd., China</i>	2
Erawat Pharma Limited, Индия <i>Erawat Pharma Limited, India</i>	1

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

⁴⁷ Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. 2012.

Российский производитель ТЖК для идентификации красителей помимо тонкослойной хроматографии использует метод спектрофотометрии.

Производители ТЖК, кроме одного, проводят определение запаха капсул, тогда как только в ГФ РБ, ИФ и ФРК предусмотрен его контроль. В документации российского производителя, помимо запаха, дополнительно приведена информация об отсутствии вкуса у капсул.

Показатели «Средняя масса» и «Размер капсул» включены во все сертификаты анализа производителей ТЖК. В таблице 5 приведены нормы, установленные производителями, по показателю «Средняя масса» для ТЖК в зависимости от их размера.

При анализе данных таблицы 5 можно сделать вывод, что каждый из производителей самостоятельно определяет допустимые нормы отклонений от средней массы, не всегда при этом учитывая размер капсул.

В стандартах качества на пустые ТЖК у всех рассмотренных производителей предусмотрен показатель качества «Распадаемость». ТЖК большинства производителей должны распадаться в течение 15 мин, что соответствует требованиям монографии ИФ, у одного производителя заявлена более жесткая норма «не более 10 мин» по аналогии с требованиями ФКНР

(табл. 1). У российского производителя капсул норма соответствует требованиям ГФ РБ – «не более 20 мин».

Нормы по показателю «Потеря в массе при высушивании» у всех производителей ТЖК указаны в пределах «от 13 до 16%», что соответствует монографии ЯФ, один из производителей установил норму «от 12,5 до 16,0%» согласно монографии ИФ.

Определение посторонних примесей, таких как сульфатная зола, тяжелые металлы и элементные примеси, указано в сертификатах анализа и спецификациях всех производителей. Большинство из них устанавливают норму сульфатной золы в ТЖК на уровне «не более 7%», один из производителей – «не более 5%», что сопоставимо с требованиями, указанными для непрозрачных капсул в монографии ФКНР. У российского производителя нормативные требования дифференцированы: для прозрачных капсул «не более 2%», прозрачных/непрозрачных «не более 5%» и непрозрачных «не более 7%». Контроль общей золы («не более 5%») предусмотрен только одним производителем пустых ТЖК.

Анализ стандартов качества на ТЖК показал, что не все производители контролируют тяжелые металлы. В сертификатах анализа европейских производителей и индийского

Таблица 5. Требования производителей по показателю «Средняя масса» твердых желатиновых капсул в зависимости от их размера

Table 5. Manufacturers' requirements for the average mass of hard gelatin capsule shells depending on the shell size

Производитель капсул <i>Capsule shell manufacturer</i>	Размер и номинальная масса капсул <i>Capsule shell size and nominal mass</i>	Средняя масса капсул, мг <i>Average capsule shell mass, mg</i>
Uni-Capsule (Jiangsu) Capsule Co., Ltd., Китай <i>Uni-Capsule (Jiangsu) Capsule Co., Ltd., China</i>	0 (96,0 мг) <i>(96.0 mg)</i>	90–102 (±6%)
ООО «Артлайф», Россия <i>ООО Artlife, Russia</i>	0 (96,0 мг) <i>(96.0 mg)</i>	88,3–103,7 (±8%)
Capsugel, Бельгия <i>Capsugel, Belgium</i>	1 (76,0 мг) <i>(76.0 mg)</i>	71–81 (±7%)
Цзянсу Лэфань Кэпсул Ко., Лтд., Китай <i>Jiangsu Lefan Capsule Co., Ltd, China</i>	1 (77,0 мг) <i>(77.0 mg)</i>	71–83 (±8%)
Erawat Pharma Limited, Индия <i>Erawat Pharma Limited, India</i>	1 (76,0 мг) <i>(76.0 mg)</i>	68,4–83,6 (±10%)
ACG Europe d.o.o., Хорватия <i>ACG Europe d.o.o, Croatia</i>	2 (63,0 мг) <i>(63.0 mg)</i>	58,6–67,4 (±7%)
Hubei Humanwell Pharmaceutical Excipients Co., Ltd., Китай <i>Hubei Humanwell Pharmaceutical Excipients Co., Ltd., China</i>	2 (63,0 мг) <i>(63.0 mg)</i>	57–65 (±7%)
Shanxi Guansheng Medicinal Capsule Co., Ltd (GS Capsule), Китай <i>Shanxi Guansheng Medicinal Capsule Co., Ltd (GS Capsule), China</i>	3 (48,0 мг) <i>(48.0 mg)</i>	45–51 (±6%)

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

производителя отсутствует данный показатель качества, тогда как часть китайских производителей ТЖК осуществляет контроль и элементных примесей, и тяжелых металлов. Некоторые производители определяют содержание хрома («менее 2 ppm») в соответствии с требованиями монографии ФКНР на пустые ТЖК.

Количественное определение парабенов (метилпарагидроксибензоата) включено только в спецификации на ТЖК отечественного производителя. Европейские производители ТЖК в своих сертификатах анализа заявляют об отсутствии консервантов и контроль по данному показателю не проводят. Производитель ТЖК Бельгии также указывает информацию об отсутствии использования этиленоксида и гамма-излучения при производстве капсул.

Определение серы диоксида, которое включено в монографию ФКНР, проводят почти все производители ТЖК, кроме российского. Практически во всех случаях норма содержания серы диоксида составляет «не более 50 ppm», однако в некоторых более поздних сертификатах бельгийского производителя встречается норма «не более 10 ppm». Таким образом, требование к предельному содержанию серы диоксида в нормативных документах производителей ТЖК жестче, чем указано в монографии ФКНР, согласно которой допускается не более 100 ppm серы диоксида⁴⁸.

Важно отметить, что большинство производителей контролируют в капсулах содержание лубрикантов (растительных или минеральных масел и др.), поскольку их используют в процессе производства ТЖК для смазывания металлических форм (стержней). Согласно стандартам качества ТЖК всех производителей содержание лубриканта не превышает значение «0,5%».

В спецификациях некоторых производителей указано, что при производстве капсул могут быть использованы органические растворители 3-го класса токсичности, предельное содержание которых не должно превышать «0,5%». Органические растворители в производстве ТЖК применяют для удаления масел, которыми смазывают рамы со штифтами, или других загрязнений, образующихся при шлифовке поверхности капсул. Чаще всего для промывки капсул применяют трихлорэтилен или изопропиловый спирт⁴⁹.

По сравнению с требованиями ГФ РБ и других зарубежных фармакопей в сертификаты анализа

производителей ТЖК дополнительно включены показатели «Мышьяк» и «Смазывающие вещества», при этом показатели, указанные в ФКНР «Степень уплотнения», «Вязкость» и «Этиленхлорид», отсутствуют.

Таким образом, стандарты качества производителей ТЖК в основном содержат общие показатели качества, соответствующие минимальным фармакопейным требованиям, и дополнительно – определение мышьяка и лубриканта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации отсутствуют национальные требования, регламентирующие качество пустых твердых желатиновых капсул (ТЖК). Общая фармакопейная статья на лекарственную форму «капсулы», включенная как в российскую, так и в зарубежные фармакопеи, распространяется не на желатиновую капсулу, а на уже готовый лекарственный препарат – наполненную капсулу. При этом в ряде зарубежных фармакопей установлены требования к качеству пустых ТЖК. На основании сравнительного анализа этих требований показано, что общими показателями качества для пустых ТЖК в монографиях Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), Фармакопеи Китайской Народной Республики (ФКНР) и Индийской фармакопеи (ИФ) являются «Описание», «Распадаемость», «Подлинность», «Потеря в массе при высушивании», «Микробиологическая чистота». В монографиях ГФ РБ и ФКНР дополнительно требуется определение содержания примесей и консервантов в ТЖК. Стандарты качества на ТЖК производителей капсул содержат все общие показатели качества, включенные в фармакопеи, определение содержания примесей и консервантов, а также дополнительные показатели качества «Мышьяк», «Смазывающие вещества».

Проведенный анализ фармакопейных требований, а также российской и зарубежной нормативной документации, регламентирующей качество ТЖК, свидетельствует о необходимости разработки фармакопейной статьи (ФС) для Государственной фармакопеи Российской Федерации на ТЖК в соответствии с современными требованиями к контролю их качества. При разработке ФС на ТЖК за основу необходимо принимать монографии, приведенные в ФКНР и ГФ РБ. ФС на ТЖК должна включать показатели качества «Описание», «Подлинность

⁴⁸ Chinese Pharmacopoeia. Vol. 4. 2020.

⁴⁹ Грядунцова ГП, Козлова ЛМ, Литвинова ТП. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм. М.: Медицина; 1986.

(желатин, красители (в том числе титана диоксид), консерванты)», «Запах», «Средняя масса капсул и однородность по массе», «Размеры капсул», «Распадаемость», «Потеря в массе при высушивании», «Микробиологическая чистота», а также определение посторонних примесей (сульфатной золы, тяжелых металлов и мышьяка / элементных примесей), определение консервантов

и стерилизующего агента (парабенов и серы диоксида).

Наличие ФС позволит отечественным производителям использовать для производства лекарственных препаратов ТЖК, отвечающие современному уровню требований к их качеству. ФС будет использована для контроля качества ТЖК при производстве лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гаммель ИВ, Горбунова СА. Исследование ассортимента лекарственных средств в твердых желатиновых капсулах. *Медицинский альманах*. 2018;(1):121–5. Gammel IV, Gorbunova SA. The study of the range of drugs in hard gelatin capsules. *Medical Almanac*. 2018;(1):121–5 (In Russ.). EDN: [YWNRRNT](#)
2. Гаммель ИВ, Пятигорская НВ, Горбунова СА. Ассортиментный контур сегмента российского фармацевтического рынка лекарственных средств в твердых желатиновых капсулах. *Ремедиум*. 2017;(9):26–30. Gammel IV, Pyatigorskaya NV, Gorbunova SA. The assortment contour of the Russian pharmaceutical market segment – drugs in hard gelatin capsules. *Remedium*. 2017;(9):26–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-26-30>
3. Степанова ЭФ, Ким МЕ, Мурзагулова КБ, Евсеева СБ. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(5):767. Stepanova EF, Kim ME, Murzagulova KB, Evseyeva SB. Microcapsules: use prospects in modern pharmaceutical practice. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;(5):767 (In Russ.). EDN: [SZVUAZ](#)
4. Jezerska L, Prokes R, Gelnar D, Zegzulka J. Hard gelatine capsules: DEM supported experimental study of particle arrangement effect on properties and vibrational transport behavior. *Powder Technol*. 2022;405:117525. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2022.117525>
5. Демченко ДВ, Пожарская ОН, Шиков АН, Макаров ВГ. История развития производства капсул. *Фармация*. 2015;(8):47–51. Demchenko DV, Pozharitskaya ON, Shikov AN, Makarov VG. History of the development of the manufacture of capsules. *Pharmacy*. 2015;(8):47–51 (In Russ.). EDN: [VBNYBT](#)
6. Романова ЕИ, Молохова ЕИ, Холов АК, Мысов МВ. Разработка состава желатиновой массы для получения мягких желатиновых капсул. *Медицинский альманах*. 2014;(2):135–8. Romanova EI, Molokhova EI, Kholov AK, Mysov MV. The creation of the composition of gelatin mass for producing of soft gelatin capsules. *Medical Almanac*. 2014;(2):135–8 (In Russ.). EDN: [SFNOQE](#)
7. Гумеров РХ, Галиуллина ТН, Тарасова НВ, Егорова СН. Твердые желатиновые капсулы как вместилища для лекарственных средств. *Новая аптека*. 2002;(10):74–6. Gumerov RKH, Galiullina TN, Tarasova NV, Egorova SN. Hard gelatin capsules as a receptacle of medicines. *New Pharmacy*. 2002;(10):74–6 (In Russ.).
8. Кудеева АЮ. Производство твердых желатиновых капсул. *Тенденции развития науки и образования*. 2022;(86-3):148–50. Kudaeva AYU. Production of hard gelatin capsules. *Trends in the Development of Science and Education*. 2022;(86-3):148–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.18411/trnio-06-2022-129>
9. Юрьева ИН. Изучение влияния технологических факторов на показатели качества таблеток и капсул лекарственного препарата «Флуоксетин». *Пермский медицинский журнал*. 2016;33(1):59–65. Yuriyeva IN. Study of influence of technological factors on qualitative indices of fluoxetine tablets and capsules. *Perm Medical Journal*. 2016;33(1):59–65 (In Russ.). EDN: [VOALQR](#)
10. Саенко АЮ, Степанова ЭФ, Петров АЮ, Куль ИЯ. Фармако-технологические исследования желатиновых капсул с циннаризином. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина, фармация*. 2012;(22):150–4. Saenko AYU, Stepanova EF, Petrov AYU, Kool IYa. Pharmaco-technological research of gelatin rectal capsules with cinnarizine. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine, Pharmacy*. 2012;(22):150–4 (In Russ.). EDN: [RDUPWH](#)
11. Миронова ММ, Ковалева ЕЛ. Сравнительный анализ требований к оценке качества желатина, используемого для производства лекарственных средств (Обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(12):49–54. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-12-49-54>
12. Шатабаева ЭО, Мун ГА, Шайхутдинов ЕМ, Хуторянский ВВ. Желатин: источники, получение и применение в пищевой промышленности и биомедицине. *Вестник Казахского национального университета. Серия химическая*. 2020;98(3):28–46. Shatabayeva EO, Mun GA, Shaikhutdinov EM, Khutoryanskiy VV. Gelatin: sources, preparation and application in food and biomedicine. *Chemical Bulletin of Kazakh National University*. 2020;98(3):28–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.15328/cb1112>
13. Koehl NJ, Shah S, Djouka Tenekam I, Khamiakova T, Sauwen N, Vingerhoets S, et al. Lipid based formulations in hard gelatin and HPMC capsules: a physical compatibility study. *Pharm Res*. 2021;38(8):1439–54. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03088-8>
14. Молохова ЕИ, Пономарева ЕИ, Сорокина ЮВ, Алексеева ИВ, Рюмина ТЕ, Новикова ВВ и др. Экспериментальное обоснование состава желатиновой массы для получения капсул с эфирными маслами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):63–8. Molokhova EI, Ponomareva EI, Sorokina YuV, Alekseeva IV, Ryumina TE, Novikova VV, et al. Experimental substantiation of the composition of gelatin mass for obtaining

- capsules with essential oils. *Drug Development & Registration*. 2021;10(4):63–8 (In Russ.).
[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-63-68](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-63-68)
15. Асякина ЛК, Просяков АЮ, Ульрих ЕВ, Белова ДД. Исследование деградации пленок и капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина. *Фундаментальные исследования*. 2014;(9–11):2369–74.
16. Podczeczek F, Jones BE, eds. *Pharmaceutical capsules*. Pharmaceutical Press; 2004.
- Asyakina LK, Prosekov AYU, Ulrikh EV, Belova DD. Study of degradation of films and capsules plant analogs pharmaceutical gelatine. *Fundamental Research*. 2014;(9–11):2369–74 (In Russ.).
EDN: [SWOJAB](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Л. Ковалева — идея, разработка концепции исследования, ответственность за все аспекты работы, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.А. Матвеева — систематизация и анализ нормативных требований, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей рукописи; В.В. Шелестова — сбор, анализ и интерпретация данных литературы и нормативных документов, написание отдельных частей текста рукописи; К.А. Балацкая — сбор данных литературы, анализ нормативной документации производителей, написание отдельных частей текста рукописей, подготовка материалов к проекту фармакопейной статьи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena L. Kovaleva* conceived the study idea, conceptualised the study, agreed to be accountable for all aspects of the work and the academic integrity of the article, critically revised the manuscript, and approved the final version for publication. *Oksana A. Matveeva* collated and analysed regulatory requirements and agreed to be accountable for all aspects of the work and the academic integrity of the article. *Valentina V. Shelestova* collected, analysed, and interpreted literature data and regulatory documents and drafted individual sections of the manuscript. *Ksenia A. Balatskaya* collected literature data, analysed manufacturers' documentation, drafted individual sections of the manuscript, and prepared materials for the draft pharmacopoeial monograph.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук / **Elena L. Kovaleva**, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Матвеева Оксана Анатольевна / **Oksana A. Matveeva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Шелестова Валентина Васильевна, канд. фарм. наук / **Valentina V. Shelestova**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-5501>

Балацкая Ксения Александровна / **Ksenia A. Balatskaya**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0949-4276>

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