

Элементные примеси желатиновых капсул: оценка рисков негативного воздействия на организм человека

В.М. Щукин[✉], Н.Е. Кузьмина, О.А. Матвеева, Ю.Н. Швецова, Е.С. Жигилей

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

✉ Щукин Виктор Михайлович schukin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Данная работа является продолжением исследования по оценке контаминации желатиновых капсул элементными примесями, по результатам которого авторами был предложен перечень рекомендованных к нормированию элементов. Для обеспечения безопасности применения лекарственных препаратов в указанной лекарственной форме следует разработать критерии количественной оценки рисков негативного воздействия элементных примесей в желатиновых капсулах на организм человека.

ЦЕЛЬ. Определить значения предельно допустимых суточных концентраций элементных примесей (permitted daily concentration, PDC) в желатиновых капсулах с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы полученные ранее собственные экспериментальные данные, нормативные требования российского государственного стандарта, Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), ведущих зарубежных фармакопей (США, Великобритании, Европейского союза, Китая, Японии, Индии) и данные научной литературы (без ограничения по дате и типу публикации) по содержанию Al, As, Cd, Cu, Cr, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn в желатиновых капсулах и медицинском желатине.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что при нормировании содержания элементных примесей в желатиновых капсулах необходимо учитывать не только их токсичность, но и способность ухудшать качество желатина. Для элементов-комплексобразователей Cd, Cu, Hg, Cr, Zn, оказывающих влияние на качество желатина на уровне концентраций ниже порога токсичности, рекомендовано в качестве пределов их содержания в желатиновых капсулах использовать нормы, закрепленные в ГОСТ 23058-89 «Желатин-сырье для медицинской промышленности» (Cd, Cu, Hg) и в ФС 2.1.0099.18 «Желатин» ГФ РФ XIV издания (Cr и Zn). Для Pb, влияющего на качество желатина при концентрациях, превышающих порог токсичности, и для As, не вызывающего кластеризацию молекул желатина, рекомендовано в качестве норм содержания в желатиновых капсулах использовать PDC, закрепленные в ОФС 1.1.0040 «Элементные примеси» ГФ РФ XV издания. Для определения предела содержания Al в желатиновых капсулах предложен коэффициент пересчета, позволяющий учесть способность элемента к комплексообразованию. Риск негативного воздействия Mn на организм человека рекомендовано оценивать опосредованно, путем добавления в перечень показателей качества медицинского желатина суммарного содержания тяжелых металлов. Содержание Fe также допустимо нормировать только в исходном медицинском желатине.

ВЫВОДЫ. Рекомендованы следующие пределы содержания элементных примесей в желатиновых капсулах: Al – 45, As – 1,5, Cd – 0,03, Cr – 10, Cu – 15, Hg – 0,05, Pb – 0,5, Zn – 30 мкг/г. Нормирование содержания этих элементов в желатиновых капсулах позволит предотвратить их негативное воздействие на организм человека и на качество желатиновой оболочки.

Ключевые слова: желатиновые капсулы; элементные примеси; риск-ориентированная стратегия; предельно допустимая суточная концентрация; предельно допустимое суточное воздействие; минимальный уровень риска; тяжелые металлы; комплексообразование

Для цитирования: Щукин В.М., Кузьмина Н.Е., Матвеева О.А., Швецова Ю.Н., Жигилей Е.С. Элементные примеси желатиновых капсул: оценка рисков негативного воздействия на организм человека. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):352–360. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-352-360>

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.

Elemental Impurities in Gelatine Capsules: Human Health Risk Assessment

Viktor M. Shchukin✉, Natalia E. Kuz'mina, Oksana A. Matveeva, Yulia N. Shvetsova, Evgeniya S. Zhigilei

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

✉ Viktor M. Shchukin schukin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. This work continues the authors' earlier study on gelatine capsule contamination with elemental impurities, which resulted in proposing a list of elements for standardisation. To ensure the safe use of medicinal products in this dosage form, it is necessary to develop criteria for the quantitative assessment of potential human health risks associated with elemental impurities in gelatine capsule shells.

AIM. This study aimed to determine the permitted daily concentration (PDC) limits for elemental impurities in gelatine capsules from a risk-based pharmaceutical quality control perspective.

MATERIALS AND METHODS. The authors analysed their previous experimental data, the relevant Russian State Standard (GOST), the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and leading world pharmacopoeias (USA, UK, EU, China, Japan, and India), and the scientific literature published from 1980 to 2023 on the content of elemental impurities (Al, As, Cd, Cu, Cr, Fe, Hg, Mn, Pb, and Zn) in gelatine capsule shells and medical gelatine.

RESULTS. When standardising the content of elemental impurities in gelatine capsule shells, it is necessary to consider not only the toxicity of impurities but also their potential to compromise the quality of gelatine. Complexing elements (Cd, Cu, Hg, Cr, and Zn) can affect the quality of gelatine at subtoxic concentrations. For Cd, Cu, and Hg, the authors recommended using the PDC limits specified in GOST 23058-89 Gelatine. Raw materials for the medical industry. Specifications. For Cr and Zn, the authors recommended adhering to the PDC limits specified in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XIV, Monograph 2.1.0099.18 Gelatine. Lead affects the quality of gelatine at concentrations above the toxicity threshold, and arsenic does not cause clustering of gelatine molecules. For Pb and As, the authors recommended using the PDC limits specified in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XV, General Monograph 1.1.0040 Elemental impurities. The authors proposed a conversion factor to account for the complexing potential of Al when limiting its content in gelatine capsule shells. The authors recommended assessing the risks to human health associated with Mn intake with gelatine capsule shells indirectly by listing total heavy metals as a quality attribute to be controlled at the level of medical gelatine. The content of Fe should also be standardised at the raw material level.

CONCLUSIONS. The content of elemental impurities in gelatine capsule shells should not exceed the following limits: 45 µg/g for Al, 1.5 µg/g for As, 0.03 µg/g for Cd, 10 µg/g for Cr, 15 µg/g for Cu, 0.05 µg/g for Hg, 0.5 µg/g for Pb, and 30 µg/g for Zn. The standardisation of these elements in gelatine capsule shells will prevent negative effects on the human body and shell quality.

Keywords: gelatine capsule shells; elemental impurities; risk-based strategy; permitted daily concentration; permitted daily exposure; minimal risk level; heavy metals; complex formation

For citation: Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Matveeva O.A., Shvetsova Yu.N., Zhigilei E.S. Elemental impurities in gelatine capsules: human health risk assessment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):352–360. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-352-360>

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

Одной из дозированных лекарственных форм являются желатиновые капсулы, материалом оболочки которых служит медицинский желатин. Данная работа является продолжением исследования, направленного на оценку рисков негативного воздействия элементных примесей желатиновых капсул на организм человека с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств (ЛС) [1]. В рамках этой стратегии содержание элементной примеси в ЛС сравнивают не со значением предельно допустимой концентрации элемента, которое не зависит от терапевтической дозы ЛС и пути его поступления в организм, а со значением его предельно допустимой суточной концентрации (permitted daily concentration, PDC), которое зависит от этих факторов. Перечень нормируемых элементов в ЛС определяется на основе предварительного скрининга содержания элементов в нем¹.

Ранее [1] мы определили уровень контаминации желатиновых капсул различными элементами и выделили те элементы, для которых необходимо оценить риски негативного воздействия:

1) As, Cd, Hg, Pb – токсичные элементы 1-го класса опасности²;

2) Cr, Cu, Fe, Zn – элементы, содержание которых в соответствии с требованиями отечественных стандартов нормируется в медицинском желатине³;

3) Al, Mn – элементы, требования к содержанию которых в медицинском желатине не установлены, но согласно полученным экспериментальным данным [1] эти элементы присутствуют в желатиновых капсулах в большом количестве.

Для обеспечения безопасности применения лекарственных препаратов в данной лекарственной форме необходимо разработать критерии количественной оценки рисков негативного воздействия этих элементов в желатиновых капсулах на организм человека.

Цель работы – определить значения предельно допустимых суточных концентраций (PDC)

элементных примесей в желатиновых капсулах с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств.

Для реализации цели исследования были поставлены следующие задачи:

1) сравнить фармакопейные требования к содержанию элементных примесей в ЛС в целом и в медицинском желатине и желатиновых капсулах в частности;

2) выявить причины влияния элементных примесей на качество желатина и желатиновых капсул;

3) подготовить рекомендации по нормированию содержания указанных элементных примесей в желатиновых капсулах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения значений PDC элементных примесей Al, As, Cd, Cu, Cr, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn в желатиновых капсулах проведен анализ собственных экспериментальных данных о содержании элементов в 18 образцах желатиновых капсул различных производителей [1], требований к качеству желатина и/или желатиновых капсул Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XIV и XV изданий, российского государственного стандарта на медицинский желатин⁴, ведущих зарубежных фармакопей: США (USP44–NF39), Британской (BP 2022), Европейской (EP 11.0), Японской (JP XVIII), Китайской (ChP 2020), Индийской (IP IX). Также проанализированы данные открытых источников научной литературы (без ограничения по дате и типу публикации) о содержании элементных примесей в образцах желатиновых капсул, полученных из технического желатина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ГФ РФ XV для оценки неканцерогенного риска (риск роста заболеваемости населения за счет токсичного воздействия на организм токсичных элементных примесей в ЛС) используют такой количественный параметр, как предельно допустимое суточное воздействие (permitted

¹ Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2020.

² Там же.

³ ГОСТ 23058-89 Желатин – сырье для медицинской промышленности.

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

⁴ ГОСТ 23058-89 Желатин – сырье для медицинской промышленности.

daily exposure, PDE)⁵: доза химического вещества, которая не вызовет негативных последствий, если человек подвергается ее воздействию ежедневно в течение всей жизни⁶. На основе значения PDE рассчитывают предельно допустимую суточную концентрацию вещества⁷:

$$PDC \text{ (мкг/г)} = PDE \text{ (мкг/сут)}/m \text{ (г/сут)}, \quad (1)$$

где m – масса (количество) ЛС, принятого пациентом в течение суток. При упрощенном варианте расчета PDC элементной примеси m считают равной 10 г.

Для Al, Fe, Mn, Zn значения PDE не установлены (табл. 1), следовательно, для этих элементов отсутствует возможность рассчитать PDC рекомендованным в отечественной фармакопее способом. Содержание элементов с известными значениями PDE (As, Cd, Hg, Pb, Cr, Cu) в капсулах из медицинского желатина [1] не превышало установленные значения PDC. Значения PDC для Cd, Hg, Cr и Cu не превышены и в капсулах из технического желатина [2, 3]. Следовательно, значения PDC, единые для элементных примесей

ЛС, не всегда могут служить надежным критерием для оценки качества медицинского желатина и желатиновых капсул. Для этих элементов необходим другой подход к оценке предельно допустимого содержания элементных примесей.

Наряду с PDC элементных примесей, единых для большинства ЛС, в фармакопее различных стран установлены нормы содержания отдельных элементов непосредственно в медицинском желатине. В Российской Федерации показатели качества медицинского желатина дополнительно регламентируются государственным стандартом (далее – ГОСТ 23058-89)⁹. Требования национальных и Европейской фармакопей и государственного стандарта Российской Федерации к содержанию элементных примесей в медицинском желатине не всегда совпадают (табл. 2). Например, ГОСТ 23058-89 предусматривает нормирование содержания в медицинском желатине всех элементов 1-го класса токсичности, а также Cu и Zn, в то время как в ГФ РФ XIV и JP XVIII в перечень нормируемых элементов включены As, Cr, Fe и Zn. Нормы содержания As в медицинском

Таблица 1. Содержание элементных примесей в желатиновых капсулах

Table 1. Elemental content in gelatine capsule shells

Элемент <i>Element</i>	Содержание в капсулах, мкг/г <i>Content in capsule shells, µg/g</i>		PDE, мкг/сут <i>µg/day</i>	PDC, мкг/г <i>µg/g</i>
	из медицинского желатина [1]* <i>of medical gelatine [1]*</i>	из технического желатина** <i>of technical gelatine**</i>		
As	0,0150±0,0008 – 0,073±0,004	15,02 [2]	15	1,5
Cd	–	0,177 [2]	5	0,5
Hg	–	0,032 [3]	30	3
Pb	0,101±0,003 – 0,298±0,011	7,05 [2]	5	0,5
Cr	0,183±0,007 – 0,764±0,005	181,81	11000	1100
Cu	0,0 – 9,30±0,28	15,5 [2]	3000	300
Al	1,83±0,09 – 36,2±1,1	–	<i>n/s</i>	<i>n/s</i>
Fe	5,0±0,2 – 4568±60	–	<i>n/s</i>	<i>n/s</i>
Mn	0,277±0,011 – 29,60±0,23	–	<i>n/s</i>	<i>n/s</i>
Zn	0,0 – 19,6±0,6	–	<i>n/s</i>	<i>n/s</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. PDE – предельно допустимое суточное воздействие; PDC – предельно допустимая суточная концентрация; «–» – данные отсутствуют; *n/s* – значение PDE и PDC не установлено.

* Собственные экспериментальные данные.

** Данные литературы.

Note. PDE, permitted daily exposure; PDC, permitted daily concentration; –, no data available; *n/s*, no PDE or PDC thresholds set.

* Own experimental data.

** Literature data.

⁵ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁶ Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях. Утверждено Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1.

⁷ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁸ Jing M, Ni Y, Wang Y, Zhang Z. Determination of Chromium in Gelatin Capsules Using ICP-MS. Cr quantified in 48 different gelatin capsules. Application Note Pharmaceutical. August 24, 2021. https://www.agilent.com/cs/library/applications/5991-1531EN_Application_ICP-MS_7700_pharma_cr_capsules.pdf

⁹ ГОСТ 23058-89 Желатин – сырье для медицинской промышленности.

желатине в этих фармакопеях и ГОСТ 23058-89 совпадают, а Zn – различаются более чем в 3 раза.

В JP XVIII помимо монографии «Желатин» включена монография «Очищенный желатин», в этих монографиях различаются требования к содержанию As (не более 1,0 и 0,8 ppm соответственно) и суммы тяжелых металлов (не более 50 и 20 ppm соответственно). В USP44–NF39, BP 2022, EP 11.0, IP IX нормируется содержание только Cr, Fe, Zn, и представленные в монографиях нормы совпадают с требованиями ГФ РФ. В ChP 2020 помимо монографии «Желатин для капсул», в которой нормируется содержание As (не более 1 ppm), Cr (не более 2 ppm) и тяжелых металлов (не более 20 ppm), присутствуют монографии «Желатин»¹⁰ (нормирует содержание As не более 1 ppm, Cr не более 2 ppm, тяжелых металлов не более 30 ppm); «Полые желатиновые капсулы»¹¹, в которой установлены нормы содержания Cr (не более 2 ppm) и тяжелых металлов (не более 20 ppm); «Кишечнорастворимые полые желатиновые капсулы»¹², в которой содержание элементных примесей не нормируется.

Установленные в нормативной документации на медицинский желатин пределы содер-

жания анализируемых элементов существенно отличаются от PDC этих элементов, единых для ЛС. В медицинском желатине, кроме того, нормируется содержание элементов, для которых не установлены значения PDC (Fe, Zn). Такая ситуация связана, вероятно, с тем, что помимо токсичного действия элементы могут оказывать влияние на качественные характеристики ЛС. Ионы некоторых металлов влияют на свойства коллагена и желатина [4–7], в частности, добавление ионов Al, Cd, Cr, Cu, Fe, Hg, Pb, Zn запускает процесс кластеризации молекул белка за счет комплексообразования с участием ионов металла. Явление образования поперечных сшивок между полипептидными цепями коллагена и желатина получило название кросслинkinга [8].

В работе [5] изучено комплексообразование Cu(II) с коллагеном. Авторы исследования [6] показали, что гидрогели из желатина, сшитые Fe³⁺, Cr³⁺ и Fe²⁺ после выдержки в растворах солей металлов, демонстрируют более высокую механическую прочность за счет более сильной координации по сравнению с исходными гидрогелями. Свойства желатинового гидрогеля резко изменяются в присутствии двухвалентных

Таблица 2. Требования нормативных документов к содержанию элементных примесей в медицинском желатине

Table 2. Requirements of regulatory standards for the content of elemental impurities in medical gelatine

Элемент <i>Element</i>	Содержание, мкг/г <i>Content, µg/g</i>							
	ГОСТ ^a	ГФ РФ XIV ^b	USP-44 ^c	BP 2022 ^d	EP 11.0 ^e	JP XVIII	ChP 2020 ^f	IP IX ^g
As	1	1	–	–	–	1 ^h ; 0,8 ⁱ	1	–
Cd	0,03	–	–	–	–	–	–	–
Hg	0,05	–	–	–	–	–	–	–
Pb	2,0	–	–	–	–	–	–	–
Cr	–	10	10	10	10	10	2	10
Cu	15	–	–	–	–	–	–	–
Fe	–	30	30	30	30	30	–	30
Zn	100	30	30	30	30	30	–	30

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «–» содержание элемента не нормируется.

Note. –, element content is not standardised.

^a ГОСТ 23058-89. Желатин-сырье для медицинской промышленности.

Russian State Standard GOST 23058-89. Gelatine. Raw materials for the medical industry. Specifications.

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

Monograph 2.1.0099.18 Gelatine. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Ed. XIV. Vol. 3. Moscow; 2018.

^c Monograph Gelatin. United State Pharmacopoeia. USP43–NF38. 2020.

^d Monograph I-1160 Gelatin. British Pharmacopoeia. Vol. 1. 2022.

^e Monograph 04/2021:0330 Gelatin. European Pharmacopoeia. 11th ed. 2021.

^f Monograph Gelatin for capsules. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. Vol. IV. 2020.

^g Monograph Gelatin. Indian Pharmacopoeia. Ed. IX. 2022.

^h Monograph Gelatin. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. 2021.

ⁱ Monograph Purified gelatin. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. 2021.

¹⁰ Monograph Gelatin. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 11th ed. English version. Vol. II. 2020.

¹¹ Monograph Vacant Gelatin Capsules. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 11th ed. English version. Vol. IV. 2020.

¹² Monograph Enterosoluble gelatin hollow capsules. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 11th ed. English version. Vol. IV. 2020.

и, в меньшей степени, одновалентных катионов: в большинстве случаев снижаются модуль упругости, температура плавления и одновременно увеличивается время гелеобразования [7]. Ионы Al^{3+} также вызывают кластеризацию желатина [4]. Эффективное связывание ионов тяжелых металлов с желатином позволило использовать желатиновую матрицу как функциональный биоматериал для иммобилизации металлсодержащих наночастиц (Fe, Cr, Co, Hg и др.) [9].

Технический желатин, как правило, получают из отбракованной кожи. В процессе дубления кожи в качестве дубящих веществ широко применяют основные комплексные соли Cr(III) как самостоятельно, так и в комбинации с другими дубителями, алюмо-калиевые квасцы, а также соли Fe, Zr, Ti. Дубящее действие определяется способностью иона металла образовывать стабильные комплексы, содержащие не менее двух центральных атомов, взаимодействующих с функциональными группами коллагена¹³, то есть именно тем свойством, которое ухудшает качественные характеристики желатина. Можно предположить, что более жесткие требования ChP 2020 к содержанию Cr в желатине для капсул и желатиновых полых капсулах по сравнению с нормами других анализируемых фармакопей обусловлены использованием в Китае хромового экстракта, содержащего $K_2Cr_2O_7$, в качестве дубящего вещества. Соединения Cr(VI), в отличие от Cr(III), являются канцерогенами с безусловной доказательной базой опасности возникновения опухолей у человека¹⁴. Fe, Cr и Al являются, таким образом, элементными маркерами, высокое содержание которых позволяет дифференцировать медицинский желатин и технический желатин, полученный из отбракованной кожи.

PDC отражает токсичность элемента, которая не зависит от вида лекарственного препарата и пути его поступления в организм. Тот факт, что пределы содержания элементных примесей в нормативной документации на медицинский желатин и желатиновые капсулы значительно отличаются от PDC, единых для большинства ЛС, свидетельствует о том, что разработчики этих норм руководствовались не токсичностью элементов, а их способностью влиять на качество желатина. ГФ РФ XV рекомендует ужесточать требования к PDC элементных примесей, если

их содержание на уровне ниже порога токсичности оказывает влияние на качественные характеристики ЛС¹⁵. В этом случае во главу угла ставится риск ухудшения качества ЛС, так как риск токсичного действия примеси при концентрации, превышающей PDC, отсутствует. Если ухудшение качества ЛС происходит при уровне содержания примесей, превышающем порог токсичности, то риск их токсичного воздействия становится определяющим.

Для элементов Cd, Cu, Hg Cr нормы содержания в медицинском желатине существенно ниже, чем соответствующие PDC (в 16,7; 20; 60 и 110 раз соответственно). Следовательно, «сшивание» молекул желатина катионами этих металлов и ухудшение качества препарата происходит на уровне ниже порога их токсичности, и именно этими концентрациями необходимо руководствоваться при оценке качества медицинского желатина. В отличие от PDC, единых для большинства ЛС, эти нормы являются индивидуальными для медицинского желатина и желатиновых капсул ($PDC_{инд}$), так как учитывают в первую очередь способность элемента вызывать кластеризацию молекул желатина и ухудшать его качество. Фармакопейные нормы содержания Zn и Fe в медицинском желатине также являются $PDC_{инд}$, так как значение PDC для них не установлено. Для указанных элементов в качестве $PDC_{инд}$ в желатиновых капсулах целесообразно использовать пределы содержания, представленные в ГОСТ 23058-89 «Желатин-сырье для медицинской промышленности» (Cd – 0,03; Cu – 15; Hg – 0,05 мкг/г) и в ФС 2.1.0099.18 «Желатин» ГФ РФ XIV (Cr – 10; Zn – 30 мкг/г).

Для Pb, напротив, величина $PDC_{инд}$ (2 мкг/г) существенно превышает PDC при пероральном пути введения препарата (0,5 мкг/г), следовательно, при оценке качества желатиновых капсул необходимо руководствоваться токсичностью этого элемента, а не его способностью ухудшать свойства ЛС. При нормировании содержания As в желатиновых капсулах мы предлагаем также руководствоваться значением PDC этого элемента, единого для большинства ЛС (1,5 мкг/г¹⁶), так как As не участвует в кластеризации белковых молекул желатина и предел содержания элемента в данном случае определяется только его токсичностью.

¹³ Дубление кожи и меха. Химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия; 1988.

¹⁴ Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. V. 49. International Agency for Research on Cancer; 1990.

¹⁵ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁶ Там же.

Содержание Fe в образцах желатиновых капсул по данным проведенного нами исследования [1] значительно превышало его PDC_{инд} (30 ppm, табл. 1). Причиной такого превышения является использование многими производителями желатиновых капсул в качестве красителей оксидов железа. Железо в форме оксида, в отличие от ионов железа, не вызывает кластеризацию макромолекул желатина и не влияет на его качество. Однако методики, основанные на спектральных методах элементного анализа, позволяют оценить только общее содержание Fe в желатиновых капсулах без дифференциации формы, в которой находится этот элемент. В связи с этим целесообразно не включать норму содержания Fe в перечень показателей качества желатиновых капсул, ограничиваясь нормированием его содержания в исходном медицинском желатине.

Отдельной проблемой является определение PDC_{инд} для Al, так как его содержание в медицинском желатине не нормируется и в ГФ РФ XIV не установлено значение PDE. Этот элемент попадает в коллаген (а затем и в желатин) в процессе дубления кожи алюмо-калиевыми квасцами и, так же как катионы тяжелых металлов, вызывает кластеризацию белковых молекул желатина [4]. В соответствии с рекомендациями Международного Совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) PDE можно ориентировочно оценить на основе уровня минимального риска для здоровья (minimal risk level, MRL)¹⁷. MRL определяется как оценка ежедневного воздействия опасного вещества на организм человека, которое, вероятно, не приведет к ощутимому риску неблагоприятных неканцерогенных последствий в течение определенной

продолжительности воздействия¹⁸. MRL при пероральном поступлении Al средней продолжительности (15–364 сут) равен 1 мг/кг/сут¹⁹, MRL для Mn при хроническом воздействии (более 365 сут) не установлен. Значение PDE на основе величины MRL рассчитывают по формуле (2)²⁰:

$$PDE = MRL \times W, \quad (2)$$

где W – средний вес человека (50 кг²¹).

Величина PDE для Al, рассчитанная по формуле (2) с учетом MRL 1 мкг/кг/сут, составляет 50 000 мкг/сут, а значение PDC, определенное по формуле (1), – 5000 мкг/г. Данное значение PDC характеризует токсичность Al, единую для ЛС, но не отражает его способность вызывать кластеризацию молекул желатина и ухудшать его качество.

Для определения PDC_{инд} Al в желатиновых капсулах на основе его PDC мы предлагаем использовать коэффициент пересчета K, который определяется с помощью данных для элементов с известными PDC и PDC_{инд}:

$$K = PDC_{инд} / PDC. \quad (3)$$

Значения PDC и PDC_{инд} установлены для элементов Cr и Cu. Для Cr коэффициент пересчета K составил 0,009 (10 ppm²²/1100 ppm²³); для Cu – 0,05 (15 ppm²⁴/300 ppm²⁵). Можно предположить, что такое расхождение в значениях K для Cr и Cu связано с различной способностью этих элементов к комплексообразованию. Согласно теории Льюиса, комплексообразование можно рассматривать как один из видов кислотно-основного равновесия, в котором роль кислоты играет центральный ион (акцептор электронов), а роль основания – лиганды (доноры электронов)²⁶. В соответствии с классификацией кислот Льюиса Al³⁺ и Cr³⁺ относятся к жестким кислотам, Cu²⁺ – к промежуточным, а Cu⁺ – к мягким кислотам Льюиса. Так как Al³⁺, аналогично Cr³⁺, является жестким комплексообразователем,

¹⁷ ICH Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2020.

¹⁸ Minimal risk levels (MRLs) – for professionals. Agency for toxic substances and disease registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/index.html>

¹⁹ Toxicological Profile for Aluminum. Agency for toxic substances and disease registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp22-c2.pdf>

²⁰ ICH Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2020.

²¹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

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

²³ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁴ ГОСТ 23058-89 Желатин – сырье для медицинской промышленности.

²⁵ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁶ Неудачина ЛК, Лакиза НВ. Физико-химические основы применения координационных соединений. Учебное пособие. Екатеринбург: Уральский университет; 2014.

мы рассчитали его $PDC_{инд}$, используя значение K для катиона Cr: $5000 \text{ мкг/г} \times 0,009 = 45 \text{ мкг/г}$.

Предлагаемый предел допустимого суточного поступления Al в организм в составе желатиновых капсул (45 мкг/г/сут) хорошо согласуется с экспериментально определенным нами диапазоном его содержания в данном виде оболочек (1,83–36,2 мкг/г [1]).

При литературном поиске нами не обнаружены данные о том, что Mn способен вызывать кластеризацию желатиновых макромолекул, следовательно, предел его содержания в желатиновых капсулах определяется только риском негативного воздействия этого элемента на организм человека. Mn входит в перечень химических веществ, обладающих мутагенной активностью²⁷. Значение MRL для острого, среднего и хронического воздействия неорганического Mn при пероральном пути воздействия не установлено²⁸, следовательно, расчет PCD и, соответственно, прямая оценка риска негативного влияния этого элемента на организм при отсутствии значений PDE невозможен. Мы рекомендуем оценивать этот риск опосредованно, путем добавления в перечень показателей качества медицинского желатина требования к суммарному содержанию тяжелых металлов на уровне 20 мкг/г, как это предусмотрено в JP XVIII на очищенный желатин и ChP 2020 на желатин для капсул.

ВЫВОДЫ

1. Уточнен перечень элементных примесей, подлежащих нормированию в желатиновых капсулах: Al, Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Zn, As.

2. При оценке допустимого содержания элементных примесей в желатиновых капсулах с по-

зиции рисков необходимо учитывать не только токсичность элементов, но и их способность ухудшать качество желатина за счет процессов комплексообразования. Наиболее активными комплексообразователями являются элементы Al, Cd, Cr, Cu, Hg, Fe, Pb, Zn.

3. Для элементов-комплексообразователей, оказывающих влияние на качество желатина на уровне концентраций ниже порога токсичности (Cd, Cu, Hg, Cr, Zn), рекомендовано в качестве пределов их содержания в желатиновых капсулах использовать нормы, установленные в российских стандартах качества на медицинский желатин: Cd – 0,03 мкг/г, Cr – 10 мкг/г, Cu – 15 мкг/г, Hg – 0,05 мкг/г, Zn – 30 мкг/г.

4. Для элементов, не влияющих на качество желатина или влияющих при концентрациях, превышающих порог токсичности (As, Pb), целесообразно в качестве норм их содержания в желатиновых капсулах использовать PDC, единые для большинства ЛС: As – 1,5 мкг/г, Pb – 0,5 мкг/г.

5. Рекомендуемая норма содержания Al в желатиновых капсулах (45 мкг/г) рассчитана на основе значения соответствующего MRL и учитывает способность этого элемента к комплексообразованию.

6. Содержание Fe предложено не включать в перечень показателей качества желатиновых капсул, так как его оксиды используются в качестве красителей и не влияют на качество желатина.

7. Для оценки негативного влияния марганца на организм человека предложено включить в перечень показателей медицинского желатина суммарное содержание тяжелых металлов (20 мкг/г).

Литература / References

1. Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Матвеева ОА, Швецова ЮН, Жигилей ЕС. Определение содержания элементных примесей в желатиновых капсулах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):230–40. Shchukin VM, Kuz'mina NE, Matveeva OA, Shvetsova YuN, Zhigilei ES. Determination of elemental impurities in gelatin capsules by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):230–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-230-240>
2. Pan Y, Chen Ch, Jin M, Zhang L. Determination of Pb, Cr, Cd, As and Cu in vacant gelatin capsules by ICP-MS. *Chin J Mod. Appl. Pharm.* 2014;31(3):339–42. [https://doi.org/10.1007-7693\(2014\)03-0339-04](https://doi.org/10.1007-7693(2014)03-0339-04)
3. Wang F, Wu C. Establishment and application of content determination method for 7 elements in gelatin hollow capsule. *China Pharmacy*. 2017;28(28):3992–5. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.2848>
4. Масленникова АД, Сергеева ИС, Петрова ГП. Влияние ионов тяжелых металлов на молекулярно-динамические характеристики молекул коллагена в водных растворах. *Вестник Московского*

²⁷ Toxicological profile for manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2021. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151-c2.pdf>

²⁸ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

- университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2013;68(2):61–5. EDN: [PZQXLT](https://doi.org/10.3103/S0027134913020094)
Maslennikova AD, Sergeeva IA, Petrova GP. Effect of heavy-metal ions on dynamic characteristics of collagen molecules in solutions. *Moscow Univ Phys.* 2013;68(2):154–8.
<https://doi.org/10.3103/S0027134913020094>
5. Садикова Д, Рафиков А, Турсункулов О, Сойибова Д. Синтез и структура координационного комплекса иона меди с коллагеном. *Химия и химическая технология.* 2021;(1):26–31.
Sadikova D, Rafikov A, Tursunqulov O, Soyibova D. Synthesis and structure of the coordination complex of copper ion with collagen. *Chemistry and Chemical Engineering.* 2021;(1):26–31 (In Russ.).
<https://doi.org/10.51348/GTNI8429>
 6. Wang J, Fan X, Liu H, Tang K. Self-assembly and metal ions-assisted one step fabrication of recoverable gelatin hydrogel with high mechanical strength. *Polym-Plast Technol Mater.* 2020;59(5):1–11.
<https://doi.org/10.1080/25740881.2020.1773499>
 7. Andersen A, Ibsen CJS, Birkedal H. Influence of metal ions on the melting temperature, modulus and gelation time of gelatin gels: specific ion effects on hydrogel properties. *J Phys Chem B.* 2018;122(43):10062–7.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b07658>
 8. Анисимов СИ, Попов ИА, Горшкова ЮЕ, Виноградов ИИ, Нечаев АН, Анисимова НС и др. Дегидротермический кросслинкинг материала «Корнеопласт»: возможности управления физическими, структурными и биологическими свойствами. Экспериментальное исследование. *The EYE ГЛАЗ.* 2023;25(3):215–23.
Anisimov SI, Popov IA, Gorshkova YuE, Vinogradov II, Nechaev AN, Anisimova NS, et al. Dehydrothermal crosslinking of the “Corneoplast”: possibilities of controlling physical, structural and biological properties. Experimental research. *The EYE GLAZ.* 2023;25(3):215–23 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33791/2222-4408-2023-3-215-223>
 9. Mikhailov OV. Gelatin matrix as functional biomaterial for immobilization of nanoparticles of metal-containing compounds. *J Funct Biomater.* 2023;14(2):92.
<https://doi.org/10.3390/jfb14020092>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.М. Щукин – идея, концепция и дизайн исследования; Н.Е. Кузьмина – интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; О.А. Матвеева, Ю.Н. Швецова и Е.С. Жигилей – поиск и анализ данных литературы и нормативной документации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Viktor M. Shchukun elaborated the idea, concept, and design of the study. Natalia E. Kuz'mina interpreted the study results and drafted the manuscript. Oksana A. Matveeva, Yulia N. Shvetsova and Evgeniya S. Zhigilei searched and analysed literary data and regulatory documents.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Щукин Виктор Михайлович, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

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

Швецова Юлия Николаевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Жигилей Евгения Сергеевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Поступила 04.06.2024

После доработки 05.07.2024

Принята к публикации 11.09.2024

Viktor M. Shchukin, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

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

Yulia N. Shvetsova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Evgeniya S. Zhigilei
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Received 4 June 2024

Revised 5 July 2024

Accepted 11 September 2024