



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

PerLек – ЕАЭС



# Практические аспекты проведения экспертизы качества лекарственных средств по показателю «Размер частиц»

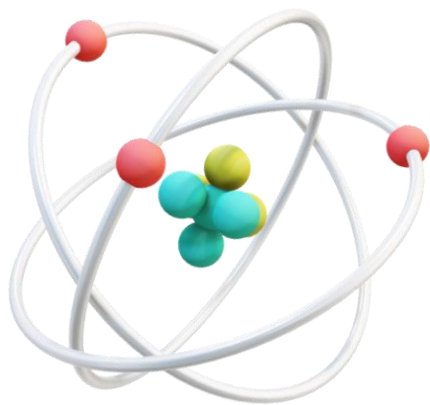
доктор фармацевтических наук  
Гунар О.В.,  
начальник лаборатории  
микробиологии

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского  
применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации



# Что такое частица?



**На первый взгляд кажется, что вопрос элементарный.**

**Однако, он является основополагающим для понимания результатов, получаемых различными методами анализа размеров частиц.**

**Частица - это маленькая доля,  
небольшая часть чего-либо целого.**



Форма и размер частиц определяют большинство технологических характеристик порошков, таких как: насыпная масса, сыпучесть, угол откоса, прессуемость, электризуемость



### качество готовой лекарственной формы

Форма частиц может оказывать влияние на процесс обработки и на свойства конечного продукта (текучесть или абразивность)

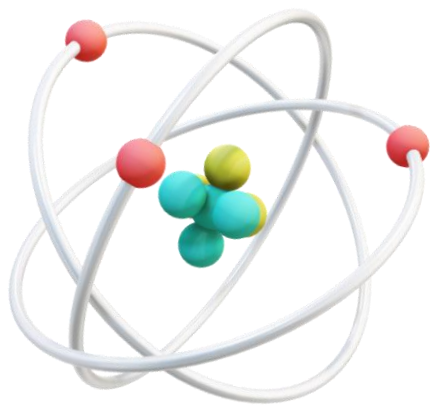
Дисперсность лекарственных веществ имеет непосредственное отношение к их терапевтическому эффекту



с уменьшением размера частиц увеличивается поверхностная энергия измельчаемого ЛВ, которое лучше растворяется, быстрее и полнее участвует в химических реакциях. От размера частиц зависит скорость и полнота всасывания ЛВ, его концентрация в биожидкостях при любых способах назначения



Лабораторией микробиологии ИЦЭКЛС проведено изучение формы и размеров частиц фармацевтических субстанций с помощью метода микроскопии.



Объектами исследования явились отечественные и зарубежные фармацевтические субстанции **26** наименований, используемые для производства различных ЛФ.

Определение формы и размера частиц исследуемых субстанций проводили при помощи оптического микроскопа Olympus VX41 (Япония) (диапазон увеличений x100–x400) с дополнительным источником освещения – Olympus KL 1500.



Рассмотрение большого количества образцов субстанций показало, что все многообразие форм их кристаллов в плоскостной проекции может быть сведено к нескольким геометрическим фигурам. При этом необходимо отметить, что некоторые порошки содержали кристаллы разных форм и/или их фрагменты.

Существование в практике большого количества методов для оценки формы частиц, которые часто дают несопоставимые результаты, вызывает трудности в понимании важности и необходимости проведения такого рода исследований.

Наиболее приемлемым методом оценки формы частиц фармацевтических порошков можно считать метод, описанный в ГФ РФ, ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия», требования которой гармонизированы с подобной статьей USP.





# I. Форма частиц фармацевтических субстанций



Было выявлено 7 основных форм частиц, 6 из которых удалось разделить на группы согласно ГФ РФ.

В изученных 26 наименованиях фарм.субстанций преобладали частицы колоннообразной (включая палочкообразную) – 32% и пластинчатой формы – 32 %.

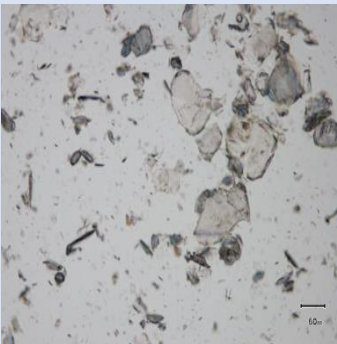
Далее: округлые – 16 %,

чешуйчатые – 12 %, по 4 % – игольчатых и планкообразных.

В название группы «колоннообразная форма» было внесено уточнение («колоннообразная, включая палочкообразную»), так как форму частиц ряда субстанций (например, кетотифен, белсеразида гидрохлорид) можно более точно описать термином «палочки», чем «колонны». По этой причине мы предлагаем группу «колоннообразные» дополнить термином «палочкообразные».

Частицы ряда субстанций имели другую форму, например, призматическую (рисперидон, пирацетам), в связи с чем предлагаем выделить **дополнительную группу**.



Форма частиц	Название субстанций			
№1 округлая	 <p data-bbox="440 765 629 865">Борная кислота</p>	 <p data-bbox="784 765 1068 808">Винпоцетин</p>	 <p data-bbox="1170 765 1464 865">Магния аспарагинат</p>	 <p data-bbox="1586 765 1818 808">Диазолин</p>
№2 игольчатая	 <p data-bbox="359 1296 942 1343">Мемантина гидрохлорид</p>			



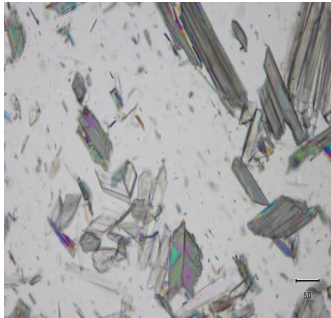
# I. Форма частиц фармацевтических субстанций



Форма частиц	Название субстанций			
№3 колонно-образная (включая палочко-образную)	 <p data-bbox="394 765 653 811">Кетотифен</p>	 <p data-bbox="755 765 1064 868">Белсеразида гидрохлорид</p>	 <p data-bbox="1151 765 1435 811">Карведилол</p>	 <p data-bbox="1518 765 1831 868">Флуоксетина гидрохлорид</p>
№4 чешуйчатая	 <p data-bbox="382 1296 649 1342">Фурацилин</p>	 <p data-bbox="826 1296 1078 1342">Валсартан</p>		





Форма частиц	Название субстанций		
№5 пластинчатая	 <p data-bbox="324 762 668 862">Аскорбиновая кислота</p>	 <p data-bbox="761 762 1078 862">Бисопролола фумарат</p>	 <p data-bbox="1219 762 1483 805">Торасемид</p>
№6 планкообразная	 <p data-bbox="324 1296 749 1339">Янтарная кислота</p>		



Форма частиц	Название субстанций	
№7 призматическая	 <p data-bbox="396 763 666 806">Пирацетам</p>	 <p data-bbox="801 763 1091 806">Рисперидон</p>

Некоторые субстанции состояли, в основном, из частиц одной формы (порошок магния аспарагината – округлой, мемантина гидрохлорида – игольчатой, бисопролола – пластинчатой, флуоксетина – колоннообразной и т.д.).

В других субстанциях отмечали наличие двух или нескольких видов частиц различной формы: так в порошке субстанции валсартан были обнаружены частицы чешуйчатой и палочкообразной формы, составляла 57 % и 43 % от общего числа частиц, соответственно.





Нормирование размеров частиц в различных ЛФ указано в общих фармакопейных статьях действующего издания ГФ РФ:

- 1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения»,
- 1.4.1.0008.18 «Мази»,
- 1.4.1.0013.15 «Суппозитории»,
- 1.4.1.0014.15 «Суспензии» и др.



**Методика** **ИСПЫТАНИЯ**  
**микроскопическим методом описана в**  
**ОФС «Оптическая микроскопия».**



Наименование препарата, лекарственная форма	Критерий приемлемости качества
Энтеросгель, паста для приема внутрь	все частицы должны быть не более 300 мкм
Адвандерм, мазь	
Овестин, крем вагинальный 1 мг/г	все частицы должны быть менее 20 мкм
Простатэкс плюс, суппозитории ректальные 10 мг+0,4 мг	все частицы должны быть не более 100 мкм, допускается наличие не более 10 частиц в 5 полях зрения размером от 100 до 200 мкм

В различных НД могут быть представлены нестандартные формулировки требований к нормированию размеров частиц нескольких ЛФ.

**Общим при нормировании является требование отсутствия частиц более 100 мкм.**


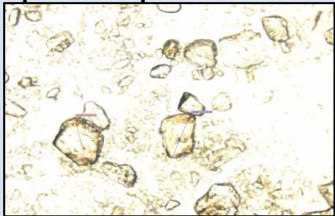
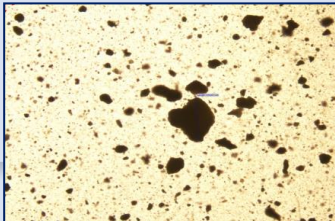




Способ применения лекарственного средства	Количество наименований, шт.	Количество проанализированных образцов ЛС, %	
		с 2005 г. по 2014 г.	с 2015г. по 2021г.
Для парентерального применения	122	63 (56,3%)	59 (15,8%)
Для местного и наружного применения	318	27 (24,1%)	291 (78,2%)
Глазные капли	17	10 (8,9%)	7 (1,9%)
Суспензии для приема внутрь	18	7 (6,3%)	11 (3,0%)
Субстанции	9	5 (4,4%)	4 (1,1%)
Итого	484	112 (100%)	372 (100%)

- с 2005 до 2014 года из общего количества испытанных препаратов наибольшее число (56,3%) относилось к препаратам для парентерального применения;
- с 2015 года по настоящее время 78,2% (291 наименование) испытанных образцов пришлось на ЛП для местного и наружного применения;
- незначительное количество испытанных образцов (от 1,1 до 8,9%) относилось к глазным каплям, суспензиям для приема внутрь и субстанциям.



Наименование препарата	Критерии приемлемости	Полученный результат
1. Миг для детей, суспензия для приема внутрь 200мг/5мл (Испания)	Все частицы не более 100 мкм, отсутствие агломератов	присутствие частиц более 100 мкм, (максимальный размер 340 мкм), агломераты отсутствуют 
2. Миг для малышей, суспензия для приема внутрь 100мг/5мл (Испания)		
3. Метронидазол, суппозитории вагинальные 500 мг (Молдова)	Все частицы не более 100 мкм, допускаются 2-3 частицы более 100 мкм, но не более 180 мкм	более 3-х частиц более 100 мкм, присутствуют частицы более 180 мкм (максимальный размер 250 мкм) 
4. Метронидазол, суппозитории 500 мг (Россия)		
5. Линимент бальзамический по Вишневскому (Россия)	Все частицы не более 90 мкм.	обнаружены частицы более 90 мкм (максимальный размер от 200 до 250 мкм) 



# Размер частиц фармацевтических субстанций



Название	Размер частиц, мкм			
	Менее 10	10 - 50	50 - 100	Более 100
Частицы округлой формы				
Диазолин	97 %	3 %	-	-
Магния аспарагинат	16 %	84 %	-	-
Борная кислота	50 %	28 %	16 %	6 %
Винпоцетин	5 %	66 %	17 %	2 %
Частицы игольчатой формы				
Мемантина гидрохлорид	-	94 %	6 %	-
Частицы колоннообразной и палочкообразной формы				
Кетотифен	2 %	76 %	20 %	2 %
Фенибут	-	99 %	1 %	-
Флуоксетина гидрохлорид		41 %	37 %	22 %
Карведилол	-	81 %	4 %	15 %
Бенсеразида гидрохлорид	75 %	19 %	6 %	-
Лоратадин	-	-	87 %	13 %



Название	Размер частиц, мкм			
	Менее 10	10 - 50	50 - 100	Более 100
Частицы чешуйчатой формы				
Инсулин	-	62 %	38 %	-
Клопидогрел	-	85 %	15 %	-
Валсартан	-	-	50 %	50 %
Частицы пластинчатой формы				
Торасемид	-	90 %	10 %	-
Фамцикловир	-	100 %	-	-
Бисопролол	-	-	19 %	81 %
Альфа-липоевая кислота	-	21 %	53 %	26 %
Аскорбиновая кислота	-	70 %	25 %	5 %
Частицы планкообразной формы				
Янтарная кислота	-	-	-	100 %
Частицы призматической формы				
Рисперидон	-	71 %	29 %	-
Пирацетам	-	-	14 %	86 %





Фракция с самыми малыми размерами (менее 10 мкм) определяется в порошках с частицами **только округлой формы**.

Размер большинства частиц изученных субстанций с игольчатой, колоннообразной (палочкообразной) и чешуйчатой формой, колебался в диапазоне от 10 до 100 мкм, причем большее количество частиц приходилось на группу с размерами от 10 до 50 мкм. Частицы более 100 мкм в этих группах обнаружены только в порошках флуоксетина и карведилола (22 % и 15 % от общего числа частиц, соответственно).



Размеры частиц субстанций пластинчатой формы колебались в более широких диапазонах по сравнению с предыдущими группами: размеры частиц 50 % субстанций находились, в основном, в пределах от 10 до 50 мкм, однако в субстанциях бисопролола и альфа-липоевой кислоты встречались частицы размером более 100 мкм (81 и 26 %, соответственно).

Планкообразная форма частиц представлена в наших исследованиях только одной субстанцией – янтарной кислотой. Все частицы планкообразной формы были крупными – более 100 мкм: размер самой мелкой из этих частиц составлял 114 мкм, самой крупной - 443 мкм. Следует отметить, что в порошке янтарной кислоты также встречаются частицы палочкообразной формы, большая часть которых имеет размеры от 10 до 50 мкм.



## Замечания по показателю «Размер частиц»



1. При нормировании размеров частиц в НД дают ссылку на ОФС «Оптическая микроскопия», в которой фактически указан только метод анализа.

Определение проводят в соответствии с требованиями Евр. Ф. (2.9.37), ФЕАЭС, ОФС 2.1.9.13. Оптическая микроскопия или ГФ РФ, ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия».

2. Для препарата. Например Альмацид А, суспензия для приема внутрь, указаны требования:

частиц размером: менее 100 мкм – не менее 50%,

менее 200 мкм – не менее 70%,


должны отсутствовать частицы более 500 мкм.

**Необходимо обосновать требования по размеру частиц.**

3. При нормировании указывается необходимость отсутствия частиц, видимых невооруженным взглядом.

**Видимые частицы не относятся к показателю «Размер частиц».**

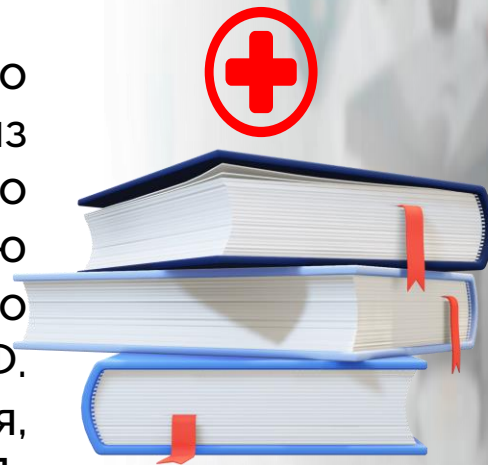
Норма: не более 20 частиц размером более 80 мкм в образце препарата, содержащего 10 мкг активной субстанции, и отсутствие частиц, видимых невооруженным глазом,



Изучение размеров и формы частиц имеет важное значение для характеристики технологических свойств субстанций, при разработке состава различных готовых форм, обеспечивая необходимую биодоступность, и соответственно, эффективность и безопасность лекарственного препарата.

Метод микроскопии с программным обеспечением является доступным и достаточно точным для определения линейных размеров и форм частиц, в связи с чем его можно рекомендовать для оценки качества ЛП и фармацевтических субстанций.

Наличие на фармацевтическом рынке большого количества субстанций, состоящих из разнообразных кристаллических форм, говорит о необходимости изучения последних с целью обоснованного выбора субстанций надлежащего качества для производства готовых ЛФ. Целесообразно включать требования, характеризующие размер и форму субстанций, в НД.





За последние годы закономерно происходит увеличение количества ЛП, в НД на которые включен показатель «Размер частиц». За период с 2015 года до настоящего времени 78,2% от общего количества образцов относились к препаратам для местного и наружного применения, а именно: к мазям, кремам, гелям, пастам, суппозиториям, аэрозолям, спреям и др.

Возрастание роли показателя «Размер частиц» в препаратах для местного и наружного применения, связано с необходимостью повышения их качества и определено действующими нормативными документами: ГФ РФ, Фармакопеей ЕАЭС, Рекомендациями ЕАЭС от 7 сентября 2018 года « О руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов» и др.





# БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения