



С.И. Кулешова
М.Л. Горюнова
О.Н. Высочанская

Методы определения невидимых частиц в лекарственных средствах (обзор)

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

✉ Кулешова Светлана Ивановна; Kuleshova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Современные методы определения размеров частиц с необходимой достоверностью позволяют изучить гранулометрический состав лекарственных средств и оценить потенциальные риски при медицинском применении лекарственных препаратов в случае наличия невидимых частиц, особенно это необходимо по отношению к инъекционным, ингаляционным, офтальмологическим формам лекарственных средств. Каждый из известных методов имеет свои особенности и сферу применения.

ЦЕЛЬ. Систематизация методов определения размеров невидимых частиц в лекарственных средствах.

ОБСУЖДЕНИЕ. В работе рассмотрены наиболее часто используемые методы определения размеров частиц и распределения частиц по размерам. Метод лазерной дифракции используется для определения общего количества частиц в образце и распределения частиц по размерам как по общему объему всех частиц, так и по общему количеству всех частиц. Метод динамического рассеяния света — для оценки размеров невидимых диспергированных частиц, взвешенных в растворе. Оба метода основаны на использовании лазерного излучения, рассеянного частицами испытуемого образца, при этом принципы работы оборудования различны. Для определения невидимых частиц, наличие которых нежелательно в лекарственных средствах, предусмотрены счетно-фотометрический метод и метод микроскопии. Метод микроскопии, основанный на подсчете невидимых частиц на поверхности высушенного мембранного фильтра после пропускания через мембрану растворов лекарственных препаратов, используется для определения посторонних невидимых частиц в случае невозможности применения счетно-фотометрического метода. Микроскопический метод с визуализацией потока и метод сканирующей электронной микроскопии не используются для рутинного контроля лекарственных средств, а являются важными дополнительными инструментами для определения особенностей гранулометрического состава и выявления нежелательной контаминации посторонними частицами в лекарственных средствах.

ВЫВОДЫ. Выбор метода зависит от задачи и объекта исследования. При применении каждого из рассмотренных методов следует учитывать тип и размер частиц, технологию лекарственного средства, физико-химические свойства испытуемого образца, скорость анализа, требования к точности метода, наличие оборудования и программного обеспечения, компетенцию персонала. В ряде случаев требуется комбинирование разных методов для получения наиболее достоверных результатов или применение наиболее универсальных способов, в частности микроскопического метода с визуализацией потока, который позволит определить размер, форму, природу невидимых частиц и содержание частиц конкретного размера в общем количестве.

Ключевые слова: невидимые частицы; лазерная дифракция; динамическое рассеяние света; оптическая микроскопия; микроскопия с визуализацией потока; сканирующая электронная микроскопия; размер частиц; контроль качества; лекарственные формы

Для цитирования: Кулешова С.И., Горюнова М.Л., Высочанская О.Н. Методы определения невидимых частиц в лекарственных средствах (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(3):322–329. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-322-329>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Svetlana I. Kuleshova 
Maria L. Goryunova 
Olga N. Vysochanskaya 

Methods for Detecting Subvisible Particles in Medicines (Review)

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

✉ Svetlana I. Kuleshova; Kuleshova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Modern methods for determining particle sizes with the necessary reliability make it possible to study the granulometric composition of medicines and to assess the potential risks in the medical use of medicines in the presence of subvisible particles. This is especially necessary in relation to injectable, inhalation, ophthalmic forms of medicines. Each of the known methods has its own characteristics and the scope of its application.

AIM. Systematization of methods for determining the size of subvisible particles in medicines.

DISCUSSION. The paper considers the most commonly used methods for determining the size of subvisible particles and particle size distribution. The paper considers the most commonly used methods for determining the size of subvisible particles and particle size distribution. The laser diffraction method is used to determine the total number of particles in a sample and the particle size distribution of both the total volume of all particles and the total number of all particles. Dynamic light scattering is mainly used to estimate the size of subvisible dispersed particles suspended in solution. Both methods are based on the use of laser light scattered by particles of the test sample, while the principles of operation of the equipment are different. To identify subvisible particles, the presence of which is undesirable in medicines, the counting light blocking method and the microscopy method are provided. The microscopy method, based on counting subvisible particles on the surface of a dried membrane filter after passing drug solutions through the membrane, is used to identify subvisible particles if the counting light blocking method cannot be used. The microscopic method with flow visualization and the scanning electron microscopy method are not used for routine control of medicines, but are important additional tools for determining the features of the granulometric composition and detecting undesirable contamination by foreign particles in medicines.

CONCLUSION. The choice of method depends on the task and the object of the study. When applying each of the considered methods, the type and size of particles, the technology of the drug, the physico-chemical properties of the test sample, the speed of analysis, the requirements for the accuracy of the method, the availability of equipment and software, and the competence of personnel should be taken into account. In some cases, it is necessary to combine different methods to obtain the most reliable results or to use the most universal methods, in particular, the microscopic method with flow visualization, which will determine the size, shape, and nature of subvisible particles and the content of particles of a specific size in total.

Keywords: subvisible particles; laser diffraction (LD); dynamic light scattering (DLS); optical microscopy (MM); microscopic method with flow visualization (FI); scanning electron microscopy

For citation: Kuleshova S.I., Goryunova M.L., Vysochanskaya O.N. Methods for detecting subvisible particles in medicines (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(3):322–329. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-322-329>

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. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современные методы определения размеров частиц (мельчайших фрагментов вещества с определенными физическими границами) с необходимой достоверностью позволяют определить гранулометрический состав лекарственных средств и оценить потенциальные риски при медицинском применении лекарственных препаратов в связи с наличием невидимых частиц, особенно это необходимо применительно к инъекционным, ингаляционным, офтальмологическим формам лекарственных средств¹. Выделяют два подхода к оценке качества лекарственных средств по количеству частиц: определение фракционного состава (распределение частиц по размеру) активных ингредиентов, гранул и капель, суспензий как физической характеристики, которая влияет на такие параметры, как эффективность доставки (ингаляторы), биодоступность активного вещества, прочность, текучесть, стабильность эмульсии или суспензии, вязкость (назальные спреи), безопасность применения, однородность содержимого дозы, седиментационная устойчивость суспензий и их стабильность² [1], и оценка содержания посторонних частиц, содержание которых регламентируется в зависимости от их размеров. Контаминация посторонними невидимыми частицами лекарственных препаратов может приводить к негативным последствиям при их применении, выражающимся в нежелательных реакциях, вплоть до патологических изменений в организме больного человека, при попадании в кровяное русло способствует нарушению кровотока, вызывая гранулемы и тромбозы [2–6]. В ведущих фармакопеях представлен ряд монографий, в которых регламентируются содержание и распределение по размерам невидимых частиц (не более 100 мкм) в лекарственных средствах и приводятся методы определения этих параметров³.

Невидимые частицы разделяют на внешние посторонние, внутренние (специфические) включения и включения, связанные с физическими свойствами лекарственного средства, например

в препаратах белковой природы (феномен ассоциации белков)⁴.

Цель работы – систематизация методов определения размеров невидимых частиц в лекарственных формах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Наиболее часто используемыми методами оценки лекарственных средств по содержанию частиц и их распределению являются метод лазерной дифракции (ЛД), метод динамического рассеяния света (ДРС), оптическая микроскопия в разных модификациях (ММ) и метод светоблокировки (счетно-фотометрический метод, СФМ). Все перечисленные методы фармакопейные и включаются в спецификации, если это предусмотрено стандартом качества для конкретного лекарственного средства.

Методы ЛД и ДРС в основном используются для определения среднего размера частиц, оценки распределения частиц по размерам, что позволяет оценить гранулометрический состав как готовой лекарственной формы, так и ингредиентов, в том числе фармацевтических субстанций⁵. Оба метода основаны на использовании лазерного света, рассеянного частицами испытуемого образца, однако физико-химические принципы, на которых они основаны, различны, что подразумевает использование разного оборудования [7].

ЛД – это статистический метод, который определяет размер не каждой отдельной частицы, а совокупности всех частиц в пробе, основанный на определении зависимости угла дифракции от размера частиц при воздействии лазерного облучения на диспергированный образец. Угол дифракции и интенсивность рассеянного света зависят от размера частиц. Более мелкие частицы рассеивают лазерный свет под большими углами со слабой интенсивностью, а более крупные – под малыми углами с более сильной интенсивностью. В результате анализа получают интегральное распределение частиц по размерам. Для преобразования

¹ ISO 22412:2017 Particle size analysis – Dynamic light scattering (DLS).

² ISO 9276-2:2014 Гранулометрический анализ. Представление результатов. Часть 2: Расчет средних размеров, диаметров частиц и моментов по распределению частиц по размерам.

³ ОФС.1.4.2.0006 Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

5.7 Test for particulate contamination, 5.7.1 Subvisible particles. International Pharmacopoeia. 12th ed. 2025.

2.9.19 Particulate contamination: sub-visible particles. European Pharmacopoeia 11.8.

2.9.53 Particulate contamination: sub-visible particles in non – injectable liquid preparation. European Pharmacopoeia 11.8.

<1788> Methods for the determination of subvisible particulate matter. United States Pharmacopoeia USP–NF/PF; 2024.

⁴ <430> Particle size analysis by dynamic light scattering. United States Pharmacopoeia USP–NF/PF; 2024.

⁵ <430> Particle size analysis by dynamic light scattering. United States Pharmacopoeia USP–NF/PF; 2024.

<1788> Methods for the determination of subvisible particulate matter. United States Pharmacopoeia USP–NF/PF; 2024.

2.9.31 Particulate size analysis laser light diffraction. European Pharmacopoeia 11.8.

используются математические модели, которые должны быть указаны в методиках, наиболее часто используемыми из них являются аппроксимация Фраунгофера и теория Ми. Аппроксимация Фраунгофера в основном подходит для непрозрачных и крупных частиц более 25 мкм⁶ [8]. Теория Ми позволяет получить более точные результаты для частиц различных размеров (от мм до нм), помимо самой дифракции учитывает еще рассеяние и поглощение, что делает результаты исследования зависимыми от значения комплексного показателя преломления исследуемых частиц и среды диспергирования, которые должны быть указаны в нормативных документах⁷. На основании полученных данных строится кумулятивная кривая, что позволяет получить общее распределение, способ графического оформления результатов описан в документе International Council for Harmonisation (ICH)⁸.

В нормативных документах, как правило, результаты измерений представляют в виде процентильных значений, которые принято обозначать буквой D или X. Обычно указываются значения D₁₀, D₅₀ и D₉₀. D₅₀ является медианным диаметром и обозначает, какой диаметр имеют не менее 50% всех частиц в исследуемом образце. D₁₀ и D₉₀ — размер частиц, соответствующий объемной доле частиц 10 и 90% соответственно. Промышленными приборами предусмотрены два способа оценки распределения частиц по размерам: от общего объема всех частиц и от общего количества всех частиц. В нормативных документах в основном нормируется объемное распределение частиц по размерам⁹.

Преимущества метода ЛД — точное определение широкого диапазона размеров частиц от нм до мм, универсальность, высокая пропускная способность в сочетании с достаточно коротким временным промежутком анализа одной пробы. Ограничение метода обусловлено особенностями работы приборов, конструкция которых предусматривает, что все частицы обладают сферической формой, поэтому если

исследуемый образец имеет игольчатую форму, частица будет интерпретироваться либо как «крупная», либо как «мелкая» в зависимости от ориентации частицы, проходящей через лазерный луч¹⁰.

Метод ДРС используется для определения размеров частиц, диспергированных в растворе, которые в процессе броуновского движения взаимодействуют с лазерным лучом. Стандарт ISO 22412:2017 для определения среднего гидродинамического размера частиц и распределения по размерам частиц преимущественно субмикронных, эмульсий или мелких пузырьков, диспергированных в жидкостях, рекомендует применение метода динамического рассеяния света (ДРС)¹¹. Частицы дисперсных систем (до ~2 мкм) подвержены постоянному хаотическому движению. Броуновское движение вызывает колебания интенсивности дифрагированного света. Возникающие колебания интенсивности измеряются под заданным углом при помощи детектора, который связывает их с размером частиц; более крупные частицы движутся медленнее мелких частиц, поэтому интенсивность рассеянного света в этом случае меняется с большей периодичностью¹². Метод ДРС в качестве основного используется для определения размера липидных капель в липидных инъекционных эмульсиях, для которых размер капель имеет решающее значение, так как капли размером свыше 5 мкм могут задерживаться в легких из-за механической фильтрации¹³. Настройки прибора и подготовка образцов для испытания зависят от концентраций суспензий¹⁴. Путем математических преобразований оценивается средний размер частиц в пробе и индекс полидисперсности, который характеризует диапазон распределения частиц. Результаты могут быть также выражены в процентильных значениях. Диапазон измерений методами ДРС и ЛД отчасти перекрывается, однако для анализа мельчайших частиц размером до 0,3 нм метод ДРС предпочтительнее, при этом концентрации испытуемых растворов могут быть от единиц ppm до 40 об.%. Преимуществом этого метода

⁶ ОФС.1.4.2.0008.15 Определение частиц по размеру методом лазерной дифракции света. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁷ ОФС.2.1.9.26 Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1, ч. 2. М.; 2023.

⁸ ISO 9276-2 Representation of results of particle size analysis. Part 1: Graphical representation.

⁹ ОФС.1.4.2.0008.15 Определение частиц по размеру методом лазерной дифракции света. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

¹⁰ <https://www.microtrac.com/files/3682/comboination-of-laser-diffraction-and-image-analysis-ru.pdf>

¹¹ ISO 22412:2017 Particle size analysis — Dynamic light scattering (DLS).

¹² <430> Particle size analysis by dynamic light scattering. United States Pharmacopeia USP–NF/PF; 2024.

¹³ <729> Globule size distribution in lipid injectable emulsions. United States Pharmacopeia USP–NF/PF; 2024.

¹⁴ ISO 22412:2017 Particle size analysis — Dynamic light scattering (DLS).

является возможность измерения непосредственно в исследуемом образце и дополнительного учета дзета-потенциала¹⁵. Интерпретация результатов ДРС может осложняться, если в образце присутствуют конгломераты [9].

При использовании методов ЛД и ДРС для оценки качества лекарственного средства нормативные требования приводятся в спецификациях на конкретную лекарственную форму или анализируемый ингредиент, используемый при производстве препарата.

Метод светоблокировки (счетно-фотометрический метод, СФМ) основан на освещении участка детектора при прохождении разреженного потока частиц в жидкой суспензии между источником света и детектором. Например, в приборе HIAС (Beckman Coulter) для подсчета частиц в жидкостях источником света является лазерный диод, который освещает отдельные частицы в потоке для получения тени или блокировки освещения участка детектора¹⁶. Считается, что этот метод применим только для суспензий в концентрациях, позволяющих в один момент времени проходить через поток освещения (лазерный луч) только одной частице, коэффициент уменьшения интенсивности проходящего луча (Q) составляет ~2. Такое значение Q наблюдается для сферических частиц диаметра ~10 мкм, коэффициент преломления которых отличается от коэффициента преломления матричной жидкости более чем на 0,1 [10]. Метод СФМ используется в основном для определения посторонних невидимых частиц в инъекционных препаратах, в лекарственных формах, предназначенных для имплантации, в офтальмологических растворах¹⁷. Объем проб, используемых в эксперименте, может варьировать от 0,1 до 25 мл [11]. В фармацевтической практике этот метод используется для определения количества невидимых посторонних частиц, размер которых находится в заданном диапазоне (как правило, 5, 10 и 25 мкм) и не предназначен для оценки распределения частиц по размерам. Преимуществами метода являются возможность

проведения эксперимента в течение короткого промежутка времени, минимальное участие оператора-экспериментатора, в большинстве случаев не требуются дополнительные химические реактивы. Недостатком данного метода является невозможность проведения испытания лекарственных средств в виде эмульсий, коллоидных и липосомальных препаратов, препаратов, при растворении которых образуются обильные воздушные или газовые пузырьки¹⁸.

Размер частиц, которые могут быть определены методом микроскопии (ММ), зависит от разрешающей способности микроскопа и обычно превышает 1 мкм. Микроскопы с общим увеличением более $\times 1500$ позволяют охарактеризовать объекты размером от 0,5 мкм с разрешением отдельных структур объекта до 0,1 мкм¹⁹. Для определения невидимых частиц используются несколько модификаций ММ: подсчет невидимых частиц на поверхности высушенного мембранного фильтра после пропускания через мембрану растворов лекарственных препаратов²⁰, микроскопический метод с визуализацией потока.

Для рутинного контроля лекарственных средств предусмотрен фармакопейный метод ММ. Исследование проводится с использованием бинокулярного микроскопа с увеличением $\times 100 \pm 10$, оснащенного откалиброванным микрометром и подставкой для размещения мембранного фильтра²¹. Для испытания также требуется фильтрационная установка с подходящим мембранным фильтром с размером пор не менее 1 мкм. Метод ММ предусмотрен для выявления посторонних (инородных) частиц, когда использование метода светоблокировки невозможно из-за природы лекарственного средства. Существенные недостатки данного способа — это трудности в подсчете частиц с низкой контрастностью, например частиц белка и частиц с незначительным рельефом поверхности. Метод ММ в большой степени зависит от подготовки операторов, которые осуществляют визуальный осмотр, от настройки микроскопа

¹⁵ <https://www.microtrac.com/ru/products/dynamic-light-scattering/>

¹⁶ <https://www.beckman.co.il/ru/resources/industry-standards/usp-787/light-obscuration-optical-method-for-particle-detection>

¹⁷ 5.7.1 Subvisible particles. International Pharmacopoeia. 12th ed. 2025.

2.9.19 Particulate contamination: sub-visible particles; 2.9.53 Particulate contamination: sub-visible particles in non-injectable liquid preparation. European Pharmacopoeia 11.8.

<1788> Methods for the determination of subvisible particulate matter. United States Pharmacopeia USP–NF/PF; 2024.

<430> Particle size analysis by dynamic light scattering. United States Pharmacopeia USP–NF/PF; 2024.

¹⁸ ОФС.1.4.2.0006 Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁹ ОФС.1.2.1.0009 Оптическая микроскопия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁰ <1788.2> Membrane microscope method for the determination of subvisible particulate matter. United States Pharmacopeia USP–NF/PF; 2024.

²¹ 5.7.1 Subvisible particles. International Pharmacopoeia. 12th ed. 2025.

для получения качественного изображения. Проблемы возникают при оценке частиц неправильной формы или частиц с размерами, граничащими с диапазоном определения (например, размер частиц 9 или 11 мкм)²².

Методы СФМ и ММ используются в рутинном контроле лекарственных препаратов, нормативные требования гармонизированы в ведущих фармакопеях, в том числе и в фармакопее Российской Федерации, и обусловлены как спецификой конкретного метода, так и фасовкой препарата. Содержание посторонних невидимых частиц размером 10 мкм и более и частиц размером 25 мкм и более в препаратах с максимальным номинальным объемом 100 мл в одном контейнере при использовании метода ЛД не должно превышать 6000 и 600 соответственно, при использовании метода ММ — 300 и 3000 соответственно.

Для препаратов с номинальным объемом более 100 мл результаты по содержанию частиц не менее 10 мкм и не менее 25 мкм приводятся не на контейнер, а на 1 мл, для метода ЛД содержание частиц минимального нормируемого размера не должно превышать 25 частиц и для максимального — 3 частицы, для метода ММ — 12 и 2 частицы соответственно.

Из микроскопических методов наиболее перспективным считается микроскопический метод с визуализацией потока, который дает возможность не только подсчитать количество невидимых частиц, но и оценить их морфологию. Микроскопия с визуализацией потока — быстрый автоматизированный метод, который позволяет получить изображение (размер, количество, форма) микроскопических частиц в жидкости, проходящей через проточную ячейку²³. Метод широко используется для определения характеристик и подсчета твердых частиц, рекомендован для анализа прозрачных частиц, которые сложно обнаружить с помощью иных методов, позволяет оценить распределение частиц по размерам и их концентрацию [12]. Кроме того, частицы можно группировать по морфологии, зафиксировать в определенном диапазоне

размеров изображения всех частиц и архивировать полученное изображение.

Этот способ также дает возможность исследовать загрязнение образца посторонними частицами²⁴. Визуализация потока в диапазоне частиц размером 2–100 мкм позволяет различать удлиненные волокна, плотные симметричные пузырьки воздуха, круглые капли силиконового масла, аморфные белковые частицы и часто используется как дополнение к методам СФМ и мембранного микроскопа (ММ)²⁵.

Метод ММ с визуализацией потока активно применяется для анализа белковых частиц, в том числе для определения частиц, полученных из терапевтических моноклональных антител [13]. Преимущество вышеописанного способа — это селективность, повторяемость, высокое разрешение; ограничения связаны с трудностью визуализации частиц с невысокой оптической контрастностью, зависимостью результатов от алгоритма, используемого для отбора классификации частиц, испытуемый образец невозможно использовать повторно²⁶.

Метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ)²⁷ в основном используется при технологических разработках в производстве лекарственных препаратов (ЛП), в том числе для получения информации о частицах нежелательного источника контаминации лекарственного средства.

Методы ММ с визуализацией потока и СЭМ не используются для рутинного контроля лекарственных средств, а являются дополнительными инструментами для определения особенностей гранулометрического состава и выявления нежелательной контаминации посторонними частицами как лекарственных препаратов, так и ингредиентов, входящих в состав конкретного ЛП.

ВЫВОДЫ

Все рассмотренные методы определения размеров и распределения невидимых частиц применяются в фармацевтической практике для оценки качества лекарственных средств. Выбор метода зависит от задачи и объекта

²² <1788.2> Membrane microscope method for the determination of subvisible particulate matter. United States Pharmacopeia USP–NF/PF; 2024.

²³ <https://www.fluidimaging.com/blog/what-is-flow-imaging-microscopy>

²⁴ Schwandt CS, Koten M, Stoeffler S. Flow imaging microscopy: A new analytical capability. <https://www.mccrone.com/mm/flow-imaging-microscopy-a-new-analytical-capability>

²⁵ <1788.3> Flow imaging method for the determination of subvisible particulate matter. United States Pharmacopeia USP–NF/PF; 2024.

²⁶ <1787> Measurement of subvisible particulate matter in therapeutic protein injections. United States Pharmacopeia USP–NF/PF; 2024.

²⁷ ОФС.1.2.1.001 Сканирующая электронная микроскопия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

исследования. Для выявления невидимых посторонних частиц в лекарственных препаратах в соответствии с нормативными требованиями преимущественно используются методы светоблокировки и микроскопический, основанный на пропускании испытуемого образца через мембранные фильтры. Для определения фракционного состава в виде распределения частиц по размерам практикуются методы светоблокировки и динамического рассеивания света. При применении каждого из перечисленных методов следует учитывать тип и размер частиц, технологию лекарственного средства, физико-химические свойства испытуемого образца, скорость анализа, требования к точности метода, наличие оборудования и программного обеспечения, компетенцию персонала. В ряде случаев требуется комбинирование разных

методов для получения наиболее достоверных результатов или применение наиболее универсальных способов, в частности микроскопического метода с визуализацией потока, которые позволят определить размер, форму, природу невидимых частиц и содержание частиц конкретного размера в общем количестве.

Использование рассмотренных методов в соответствии с фармакопейными требованиями и рекомендациями как каждого отдельно, так и в комплексе, позволят достоверно и качественно оценить лекарственное средство, конкретную лекарственную форму по содержанию невидимых частиц при исследовании предельного их содержания и распределения по размерам для получения продукта высокого качества и безопасного при медицинском применении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новик ЕС, Доренская АВ, Борисова НА, Гунар ОВ. Методы оценки размера частиц в фармацевтической отрасли. Фармация. 2017;66(3):8–11. Novik ES, Dorenskaya AV, Borisova NA, Gunar OV. Particle size estimation techniques in the pharmaceutical industry. *Pharmacy*. 2017;66(3):8–11 (In Russ.). EDN: [YNFTAD](#)
2. Доренская АВ, Гунар ОВ. Влияние механических включений, обнаруженных в парентеральных препаратах, на здоровье пациентов. Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2014;9(4):36–41. Dorenskaya AV, Gunar OV. The influence of particulate matters, detected in parenterals on patients health. *Life without danger. Health. Prevention. Longevity*. 2014;9(4):36–41 (In Russ.). EDN: [TOMMRP](#)
3. Гунар ОВ, Доренская АВ, Сахно НГ. Механические включения в офтальмологических лекарственных препаратах. Химико-фармацевтический журнал. 2023;57(12):55–8. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2023-57-12-55-58> Gunar OV, Dorenskaya AV, Sakhno NG. Mechanical inclusions in ophthalmic drugs. *Pharm Chem J*. 2023;57(12):2009–12. <https://doi.org/10.1007/s11094-024-03109-x>
4. Fukuda M, Nagae S, Takarada T, Noda S, Morita SY, Tanaka M. Potential risk factors of protein aggregation in syringe handling during antibody drug dilution for intravenous administration. *J Pharm Sci*. 2025;114(3):1625–38. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.12.029>
5. Cho KO, Jeong EJ, Jeong SH, Kim KT, Kim KJ, Kim NA. Causes and analytical methods for subvisible particles formed in post-marketing biopharmaceutical products. *Yakhak Hoeji*. 2024;68(6):399–408. <https://doi.org/10.17480/psk.2024.68.6.399>
6. Liu F, Hutchinson R. Visible particles in parenteral drug products: A review of current safety assessment practice. *Curr Res Toxicol*. 2024;7:100175. <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2024.100175>
7. Merkus HG. Laser diffraction. In: Merkus HG. *Particle size measurements: Fundamentals, practice, quality*. Springer Science & Business Media; 2009. P. 259–85. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9016-5_10
8. Li H, Li J, Bodycomb J, Patience GS. Experimental methods in chemical engineering: Particle size distribution by laser diffraction – PSD. *Can J Chem Eng*. 2019;97(7):1974–81. <https://doi.org/10.1002/cjce.23480>
9. Kulkarni VS, Shaw C. Particle size analysis: An overview of commonly applied methods for drug materials and products. In: Xu R. *Particle characterization: Light scattering methods*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801024-2.00008-X>
10. Ripple DC, Carrier MJ, Wayment JR. Standards for the optical detection of protein particles. *Am Pharm Rev*. 2011;14(5).
11. Воропаев АА, Фадейкина ОВ, Давыдов ДС, Мовсесянц АА. Использование малых объемов аналитических проб при определении невидимых механических включений счетно-фотометрическим методом. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2022;22(1):94–104. Voropaev AA, Fadeikina OV, Davydov DS, Movsesyants AA. The use of small volumes of test samples in subvisible particle testing by the light obscuration method. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(1):94–104 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-1-94-104>
12. Siddiqui A, Al Shareef AJ, Muzahem S, Jagadeesan P. Screening for subvisible particles in pharmaceutical formulations – a case study. *ScienceOpen Preprints*. 2023. <https://doi.org/10.14293/PR2199.000534.v1>
13. Zölls S, Weinbuch D, Wiggenhorn M, Winter G, Friess W, Jiskoot W, Hawe A. Flow imaging microscopy for protein particle analysis – a comparative evaluation of four different analytical instruments. *AAPS J*. 2013;15(4):1200–11. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9522-2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.И. Кулешова — концепция, сбор данных, написание текста и критический пересмотр его содержания; М.Л. Горюнова — сбор данных, анализ данных, подготовка текста рукописи; О.Н. Высочанская — сбор данных, анализ данных, подготовка текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Svetlana I. Kuleshova* conceptualised, collected data, drafted for manuscript and critical review of its content. *Maria L. Goryunova* collected and analysed data, drafted for manuscript. *Olga N. Vysochanskaya* collected and analysed data, drafted for manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кулешова Светлана Ивановна, канд. биол. наук / **Svetlana I. Kuleshova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9103-9239>

Горюнова Мария Львовна / **Maria L. Goryunova**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5349-5543>

Высочанская Ольга Николаевна / **Olga N. Vysochanskaya**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6640>

Поступила 23.04.2025

После доработки 06.06.2025

Принята к публикации 06.06.2025

Received 23 April 2025

Revised 6 June 2025

Accepted 6 June 2025