**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гранулы** |  | **ОФС.1.4.1.0004** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.4.1.0004.18** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяется на гранулы резано-прессованные. Гранулы резано-прессованные должны соответствовать требованиям ОФС**«**Гранулы резано-прессованные».

Гранулы – твёрдая лекарственная форма в виде агрегатов частиц порошка любой формы.

Гранулы могут содержать одно или несколько действующих веществ с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

В зависимости от способа/пути введения и применения различают гранулы для приёма внутрь, гранулы для рассасывания, гранулы шипучие, гранулы для приготовления лекарственных форм для приёма внутрь.

В зависимости от наличия оболочки различают гранулы без оболочки и гранулы, покрытые оболочкой.

Для гранул без оболочки, предназначенных для приёма внутрь, используют термин «гранулы».

*Гранулы для рассасывания* – гранулы, помещаемые в полость рта, растворяющиеся или распадающиеся при рассасывании.

*Гранулы, покрытые оболочкой* – гранулы, покрытые одним или несколькими слоями различных вспомогательных веществ, предназначенные для приёма внутрь.

По типу высвобождения различают гранулы с обычным высвобождением и гранулы с модифицированным высвобождением.

*Гранулы с модифицированным высвобождением* – гранулы, полученные по специальной технологии, в состав оболочки и (или) содержимого которых входят специальные вспомогательные вещества для изменения скорости, и (или) времени, и (или) места высвобождения действующего вещества, предназначенные для приёма внутрь.

Использование термина «модифицированное высвобождение» в наименовании лекарственной формы возможно лишь в тех случаях, когда неприменимы термины «кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением», «с пролонгированным высвобождением» или «кишечнорастворимые».

Среди гранул с модифицированным высвобождением различают гранулы с пролонгированным и отсроченным (отложенным) высвобождением.

*Гранулы кишечнорастворимые* – гранулы для приёма внутрь с отсроченным высвобождением, покрытые специальной оболочкой или содержащие специальные вещества, или полученные с использованием специальной технологии, которые обеспечивают устойчивость в желудочном соке (гастрорезистентность) и обычное высвобождение действующих веществ в кишечном соке.

*Гранулы с пролонгированным высвобождением* – гранулы для приёма внутрь, покрытые специальной оболочкой, или содержащие специальные вспомогательные вещества, или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующих веществ.

*Гранулы кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением* – гранулы кишечнорастворимые, покрытые специальной оболочкой или содержащие специальные вспомогательные вещества, или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующих веществ.

Гранулы могут быть использованы для приготовления восстановленных лекарственных форм (в виде капель, растворов, суспензий, сиропов) путём растворения или диспергирования гранул в соответствующем растворителе. Для обозначения таких гранул используют термин *«Гранулы для приготовления…»* с указанием наименования получаемой лекарственной формы и способа/пути её введения или применения, например, «Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь».

*Гранулы шипучие* – гранулы, в состав которых введены органические кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, реагирующие в присутствии воды с выделением углерода диоксида; предназначены для растворения или диспергирования в воде перед приёмом внутрь.

Разновидностью гранул являются *пеллеты,* которые представляют собой твёрдые частицы сферической формы без оболочки или покрытые оболочкой, обладающие свойством сыпучести, содержащие одно или несколько действующих веществ различной консистенции с добавлением вспомогательных веществ.

Гранулы могут быть дозированными и недозированными.

Гранулы могут быть выпущены в однодозовых или многодозовых упаковках.

Гранулы, включая пеллеты, могут быть использованы в качестве фармацевтических субстанций при производстве других лекарственных форм (например, капсул, таблеток, суспензий и др.).

**Особенности технологии**

Производство гранул осуществляют методами сухого или влажного гранулирования, структурной грануляции и др.

Гранулы, покрытые оболочкой, получают последовательным нанесением слоёв плёнкообразующего покрытия на частицы носителя, содержащего действующее вещество (вещества), любым подходящим способом.

При производстве гранул и при покрытии их оболочками применяют различные вспомогательные вещества: связующие, разбавители, способствующие скольжению и др. В состав гранул шипучих входят органические кислоты и карбонаты/гидрокарбонаты и могут быть введены корригенты вкуса, стабилизаторы, антимикробные консерванты, красители.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы «Гранулы» должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

**Испытания**

Гранулы должны соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Восстановленные лекарственные формы, полученные с использованием гранул, предназначенных для их приготовления путём растворения или диспергирования, должны соответствовать требованиям ОФС, регламентирующих качество полученных лекарственных форм.

***Описание***. Гранулы характеризуют, отмечая внешний вид (форму, наличие оболочки, поверхность и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями, указанными в фармакопейной статье.

Если нет других указаний в фармакопейной статье, гранулы должны быть однородными по окраске.

***Размер гранул***. Размер гранул должен быть в пределах от 0,2 мм до 3 мм. Количество более мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5 %. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Ситовой анализ» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье*.*

Размер гранул, представляющих собой пеллеты, может быть в пределах от 0,5 мм до 5 мм. Если указано в фармакопейной статье, определение размера и распределения по размерам пеллет проводят в соответствии с ОФС «Ситовой анализ».

***Распадаемость*.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость твёрдых лекарственных форм» с использованием навески лекарственного препарата 0,5 г, если не указано иное, и сетки с отверстиями размером 0,42 мм (40 меш). При отсутствии других указаний в фармакопейной статье,в качестве жидкой среды используют воду.

Если нет других указаний в фармакопейной статье, *гранулы* должны распадаться в течение 15 мин, *гранулы, покрытые**оболочкой*, должны распадаться в течение 30 мин.

*Гранулы кишечнорастворимые.* Если не указано иначе в фармакопейной статье, испытание проводят со следующими изменениями в два этапа. В качестве жидкой среды на первом этапе используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М. Время устойчивости гранул в кислой среде может зависеть от их состава, но не должно быть менее 1 ч и более 3 ч. Гранулы не должны распадаться и обнаруживать признаки растрескивания и размягчения. На втором этапе кислоту заменяют фосфатным буферным раствором с рН 6,8. Если нет других указаний в фармакопейной статье, то в буферном растворе гранулы должны распадаться в течение 1 ч.

*Гранулы шипучие.* Испытание проводят по следующей методике. В стакан, содержащий 200 мл воды при температуре от 15 оС до 25°оС, помещают одну дозу гранул – наблюдается интенсивное выделение пузырьков газа. Гранулы считаются распавшимися, если после прекращения выделения газа они или растворились, или диспергировались в воде. Испытание повторяют еще на 5 дозах. Гранулы выдерживают испытание, если каждая из 6 доз растворяется в течение не более 5 мин.

***Растворение***. Испытание проводят для дозированных гранул за исключением гранул шипучих; гранул, предназначенных для приготовления растворов для приёма внутрь; гранул, время распадаемости которых не превышает 5 мин. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Если в фармакопейной статье предусмотрено испытание по показателю «Растворение», то допускается не проводить испытание по показателю «Распадаемость».

***Потеря в массе при высушивании.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Однородность массы***. Испытание проводят для дозированных гранул и для гранул, выпускаемых в однодозовой индивидуальной упаковке, в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Испытание не применяют в случае, если проводят испытание по показателю «Однородность дозирования».

***Однородность дозирования***. Испытание проводят для дозированных гранул и для гранул, выпускаемых в однодозовой индивидуальной упаковке, в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

***Однородность массы доз.*** Испытание проводят для недозированных гранул, выпускаемых в многодозовой упаковке, снабжённой устройством для дозирования, в соответствии с ОФС «Однородность массы (объёма) доз, отобранных из многодозовой упаковки».

***Время растворения или диспергирования.*** Испытание проводят для гранул, предназначенных для получения восстановленных жидких лекарственных форм путём растворения или диспергирования гранул, в соответствии с ОФС «Время растворения или диспергирования» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Масса содержимого упаковки***. Испытание проводят для недозированных гранул в многодозовой упаковке в соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

***Микробиологическая чистота***. Испытания проводят для всех гранул в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».