Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи



Щербакова Лариса Александровна

Оптимизация технологических параметров и составов порошков для ингаляций, содержащих антибиотики

2.6.13 Процессы и аппараты химических технологий

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Научный руководитель:

Доктор технических наук, доцент,

Гордиенко Мария Геннадьевна

Москва – 2026

Оглавление

Введение 5

Глава 1 Литературный обзор 12

1.1 Современная терапия туберкулеза 12

1.2 Ингаляционные устройства 14

1.2.1 Небулайзеры 15

1.2.2 Дозированные аэрозольные ингаляторы 16

1.2.3 Ингаляторы с мягким туманом 17

1.2.4 Дозированные порошковые ингаляторы 18

1.3 Ингаляционные порошковые противотуберкулезные лекарственные средства 29

1.4 Методы получения ингаляционных порошков 37

1.5 Постановка цели и задач исследования 46

Глава 2 Получение ингаляционных порошков 50

2.1 Немодифицированная форма препарата 50

2.1.1 Оптимизация состава порошков плацебо и параметров распылительной сушки 50

2.1.2 Исследование стабильности порошков-плацебо в условиях ускоренного хранения 69

2.1.3 Получение образцов немодифицированной формы препарата с АФИ и их анализ 71

2.2 Пролонгированная форма препарата 74

2.2.1 Оптимизация состава и технологических параметров для пролонгированной формы 74

2.2.2 Исследование стабильности пролонгированной формы препарата в условиях ускоренного хранения 90

Выводы по главе 2 92

Глава 3 Прототипирование индивидуального дозирующего устройства 94

3.1 Разработка 3D-модели дозированного порошкового ингалятора 94

3.2 Математическая модель 96

3.3 Результаты расчета 103

3.4 Вычислительный эксперимент, имитирующий работу дозирующего устройства, при разных расходах аэрирующего потока 105

3.5 Прототип дозирующего устройства, активируемого вдохом 109

3.6 Апробация дозирующего устройства, активируемого вдохом 109

3.6.1 Оценка степени высвобождения требуемой дозы и доли респирабельной фракции 109

3.6.2 Оценка степени высвобождения требуемой дозы и доли респирабельной фракции при введении в состав крупной фракции лактозы 111

3.7 Апробация дозирующего устройства при разных расходах аэрирующего потока 114

Выводы по главе 3 115

Глава 4 Разработка фармакокинетической и фармакодинамической модели .. 116

4.1 Камерная модель фармакокинетики для перорального введения и идентификация ее параметров 116

4.2 Камерная модель для ингаляционного введения 118

4.3 Фармакодинамическая модель 121

4.4 Совместное решение ФК/ФД 123

Выводы по главе 4 128

Глава 5 Разработка отдельных глав технологического регламента на получение противотуберкулезных порошков 129

5.1 Получение противотуберкулезных порошков с изониазидом с немодифицированной кинетикой высвобождения 129

5.2 Получение противотуберкулезных порошков с изониазидом пролонгированного действия 138

Выводы по главе 5 148

Заключение 149

Список сокращений и условных обозначений 151

Список используемой литературы 153

Приложение 1. Экспериментальное оборудование и методы исследования характеристик порошков 177

Приложение 2. Приказ «О правовой охране РИД в качестве секрета производства (ноу-хау)» 194

Приложение 3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 195

Приложение 4. Приказ «О правовой охране РИД в качестве секрета производства (ноу-хау)» 196

Введение

Актуальность темы исследования. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 18 июня 2024 г. № 529 разработка современных лекарственных средств и платформ нового поколения, включая биотехнологические и высокотехнологичные лекарственные препараты, отнесена к Перечню важнейших наукоемких технологий. Разработка ингаляционных лекарственных форм и дозированных порошковых ингаляторов относится к числу приоритетных направлений, способствующих переходу к передовым технологиям проектирования и созданию высокотехнологичной продукции на основе интеллектуальных производственных решений в соответствии со Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации 28 февраля 2024 г. № 145.

Ингаляционная терапия – это перспективный неинвазивный способ доставки активных фармацевтических ингредиентов непосредственно в очаг воспаления. Получение ингаляционных противотуберкулезных препаратов возможно с использованием распылительной сушки, которая широко применяется в фармацевтической промышленности благодаря масштабируемости и возможности получения частиц с заданными свойствами.

Вследствие сложного взаимного влияния состава порошка для ингаляций, гидродинамики и теплообмена при распылительной сушке, конструкции дозирующего устройства на качественные показатели, стабильность полученных композиций, степень высвобождения требуемой дозы и фармакокинетику, разработка ингаляционных лекарственных форм и дозирующего устройства может рассматриваться как многопараметрическая задача, решение которой требует проведения исследований, использования методов математического моделирования и оптимизации.

Диссертационная работа посвящена оптимизации технологических параметров и составов порошков для ингаляции, содержащих антибиотики,

разработке конструкции индивидуального дозирующего устройства для их доставки.

Диссертационная работа выполнена в рамках соглашения от «29» мая 2026 г. № 075-03-2026-347/3 между РХТУ им. Д.И. Менделеева и Министерством науки и высшего образования Российской Федерации на выполнение работ по теме «Лаборатория разработки инновационных назальных и ингаляторных препаратов для лечения социальнозначимых заболеваний (продолжение)» (уникальный идентификатор: FSSM-2025-0003).

Степень разработанности темы. Распылительная сушка – эффективный метод получения порошкообразных материалов, широко используемый в фармацевтической промышленности. Существуют многочисленные научные исследования, посвященные теории тепло- и массобмена в процессе сушки, энерго- и ресурсосбережению, среди которых можно отметить труды таких отечественных ученых, как А.В. Лыкова [1,2], В.В. Кафарова [3–6], Н.В. Меньшутиной [7], Б.С. Сажина [8], Б.И. Леончика [9], С.П. Рудобашты [10,11], А.А. Долинского [12].

Несмотря на наличие значительного объема научных исследований, в современной литературе практически отсутствуют работы, посвященные комплексному исследованию оптимальных режимов распылительной сушки антибиотиков, с учетом их состава, для обеспечения их стабильности и полноты извлечения из дозирующего устройства.

Целью работы является оптимизация технологических параметров и составов порошков для ингаляции, содержащих антибиотики, разработка конструкции индивидуального дозирующего устройства для их доставки.

Задачи работы. Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие научно-технические задачи, стратегия решения которых представлена на рисунке 1:

1. Разработка оптимального плана, проведение комплекса экспериментальных исследований, выявление особенностей формирования многокомпонентных порошков для ингаляций с учетом взаимного влияния состава, гидродинамики

и теплообмена в процессе распылительной сушки на качественные показатели и стабильность полученных композиций; многопараметрическая оптимизация.

2. Проведение комплекса аналитических исследований многокомпонентных порошков для ингаляций для оценки качественных показателей, стабильности, кинетики высвобождения антибиотиков из порошка для ингаляций и их проницаемости через мембрану, высвобождения требуемой дозы из индивидуального дозирующего устройства (ДУ), в том числе при введении в состав инертного носителя.

3. Математическое моделирование гидродинамики частиц и проведение комплекса вычислительных экспериментов, имитирующих работу предложенной конструкции дозирующего устройства, активируемого вдохом, при разных расходах аэрирующего потока.

4. Разработка фармакокинетической модели, описывающей перераспределение массы введенного активного вещества между системным кровотоком и легкими, а также фармакодинамической модели, прогнозирующей эффективность терапии.

5. Разработка отдельных глав лабораторных регламентов на получение многокомпонентных порошков для ингаляций.

Научная новизна. Установлены закономерности между характеристиками порошков для ингаляций, степенью их извлечения из дозирующего устройства, активируемого вдохом, и скоростью высвобождения активного фармацевтического компонента от состава и условий их формирования с учетом взаимного влияния гидродинамики и тепломассообмена.

С помощью вычислительного эксперимента с применением математического аппарата механики непрерывных сред и подхода Эйлера–Лагранжа подтверждена возможность аэрации порошка для ингаляций определенного гранулометрического состава при вдохе, его перемещение по внутренним каналам сложной структуры и камерам деагломерации частиц

дозирующего устройства при разных расходах аэрирующего потока (от 25 до 60 л/мин).

На основании литературных данных о распределении препарата в организме человека и его действии, а также экспериментальных данных о высвобождении антибиотика и его проницаемости через мембрану, разработана фармакокинетическая и фармакодинамическая модель, позволившая получить профили распределения активного вещества по организму и дать прогноз о потенциальном терапевтическом эффекте.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании многопараметрической оптимизации даны рекомендации по составу порошков для ингаляций, содержащих антибиотики, с немодифицированной и пролонгированной кинетикой высвобождения, и условиям их наработки.

Предложен и апробирован прототип дозирующего устройства (ингалятор, активируемый вдохом). Даны рекомендации по типу и количеству инертного носителя, вводимого в состав порошков для ингаляций, выполняющего функцию дезагрегатора частиц внутри дозирующего устройства. На комбинацию дозирующее устройство и два ингаляционных состава зарегистрировано ноу-хау.

Разработаны отдельные главы лабораторных регламентов, включающие технологические и аппаратурные схемы, материальный баланс и перечень контрольных точек.

Разработана фармакокинетическая и фармакодинамическая модель, которая может быть использована для прогнозирования изменения концентрации антибиотика в легких и оказываемого терапевтического эффекта. Зарегистрирована программа для ЭВМ «Программный модуль расчета фармакокинетики и фармакодинамики изониазида при ингаляционном введении».

Методология и методы исследования. Для достижения цели диссертационной работы были использованы: методы оптимального планирования экспериментальных исследований, с последующей

статистической обработкой результатов и многопараметрической оптимизацией; современные аналитические методы, включая валидацию методик количественного анализа; методы математического описания на основе механики непрерывных сред и подхода Эйлера–Лагранжа; методы математического описания фармакокинетики и фармакодинамики. Аналитические исследования были выполнены на оборудовании кафедры химического и фармацевтического инжиниринга и на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Положения, выносимые на защиту.

1. Условия формирования мелкодисперсных порошков распылительной сушкой с учетом взаимного влияния гидродинамики и тепломассообмена и закономерности между характеристиками порошков для ингаляций, степенью их извлечения из дозирующего устройства, активируемого вдохом, и скоростью высвобождения активного фармацевтического компонента.
2. Результаты экспериментальных исследований процессов получения ингаляционных композиций с немодифицированной и пролонгированной кинетикой высвобождения методом распылительной сушки.
3. Результаты аналитических исследований полученных порошковых композиций, результаты исследования стабильности ингаляционных композиций в стрессовых условиях и проницаемости антибиотика через мембрану. Результаты статистической обработки экспериментальных данных.
4. Математическое описание и результаты расчета перемещения частиц порошка в дозирующем устройстве, активируемом вдохом, в диапазоне расхода воздуха 25–60 л/мин, с учетом сложной структуры каналов и двух камер деагломерации частиц ДУ.
5. Конструкция дозирующего устройства, обеспечивающая высвобождение требуемой дозы порошков для ингаляций с введением инертного носителя.
6. Прототип готовой лекарственной формы, представляющий собой комбинацию двух порошков для ингаляции (с немодифицированной и пролонгированной кинетикой высвобождения) и дозирующего устройства,

активируемого вдохом.

7. Фармакокинетическая и фармакодинамическая модель, которая может быть использована для прогнозирования изменения концентрации антибиотика в легких и эффективности терапии для предварительного подбора терапевтической дозы в рамках планирования клинических испытаний.

8. Отдельные главы лабораторных регламентов, включающие технологические и аппаратурные схемы, материальный баланс и перечень контрольных точек.

Степень достоверности результатов подтверждается объемом экспериментальных данных и их согласованностью с литературными данными, использованием современных аналитических методов и стандартизированных методик.

Апробация результатов. Результаты диссертационной работы были представлены на XX Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии (Москва 2024 г.); XV научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых имени профессора, лауреата Государственной премии СССР А.С. Дудырева (Санкт-Петербург, 2025 г.); V Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (Белгород, 2023 г.); VII Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (Белгород, 2025 г.); XXI международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения».

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в разработке и получении составов порошков для ингаляций, содержащих антибиотики, разработке индивидуального дозирующего устройства для их доставки. Автор является разработчиком математической модели гидродинамики потока частиц дисперсной фазы при разных расходах аэрирующего потока, фармакокинетической модели, описывающей перераспределение введенного активного вещества между системным кровотоком и легкими, фармакодинамической модели, прогнозирующей

эффективность терапии, а также отдельных глав лабораторных регламентов на получение многокомпонентных порошков для ингаляций. Автор проводил интерпретацию и анализ полученных результатов, формулировал выводы, готовил необходимые материалы для научных публикаций и ряда международных и российских конференций.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 1 – в журнале, индексируемом в базе данных Scopus, 3 – в журналах, входящих в перечень ВАК, и 6 трудов конференций. Зарегистрированы 2 результата интеллектуальной деятельности в качестве секрета производства (ноу-хау). Получено 1 свидетельство о регистрации прав на программу для ЭВМ.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы из 246 наименований и 4 приложений. Общий объем составляет 196 страниц, включая 53 таблицы и 80 рисунков.

Глава 1 Литературный обзор

1.1 Современная терапия туберкулеза

Туберкулез является одной из ведущих причин смертности среди инфекционных заболеваний в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2021–2024 гг. число новых случаев заболевания в мире ежегодно превышало 10 млн. Сохраняющийся высокий уровень заболеваемости свидетельствует о необходимости совершенствования методов лекарственной терапии (рисунок 1.1) [13].

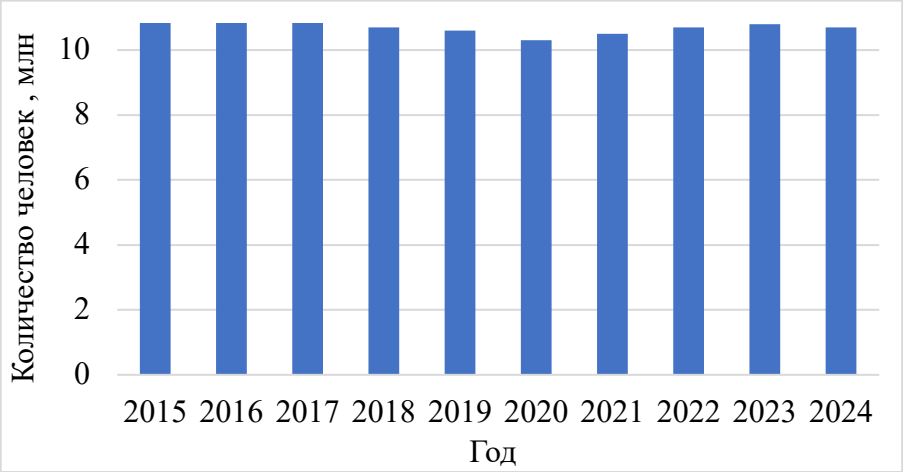


Рисунок 1.1 – Число заболевших туберкулезом в мире [13]

Туберкулез вызывается микобактериями *Mycobacterium tuberculosis* и передается воздушно-капельным путем. На начальных этапах развития заболевания симптомы слабо выражены, что приводит к поздней диагностике и повышению риска распространения инфекции [14].

В настоящее время вакцина БЦЖ (Бацилла Кальметта-Герена) является единственной лицензированной вакциной против туберкулеза и применяется у детей в возрасте до 5 лет [15]. У взрослых ее эффективность ограничена, а у детей защита сохраняется в среднем до 10 лет [15].

Стандартное лечение туберкулеза основано на длительной комбинированной терапии [16]. Начальная интенсивная фаза противотуберкулезной терапии продолжается 2 месяца и предусматривает применение четырех препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида и

либо стрептомицина, либо этамбутола [17]. На следующей фазе лечения продолжительностью 4–6 месяцев применяют комбинацию изониазида и рифампицина.

Традиционно противотуберкулезные препараты вводят пероральным и парентеральным путем. Пероральное введение является наиболее удобным и доступным, однако имеет ряд ограничений, связанных с прохождением лекарственного вещества через желудочно-кишечный тракт и эффектом «первого прохождения» через печень. Парентеральное введение позволяет избежать воздействия факторов желудочно-кишечного тракта и обеспечивает высокую биодоступность препаратов, но является инвазивным, может сопровождаться болевыми ощущениями и, как правило, требует привлечения медицинского персонала [18].

Ингаляционная доставка противотуберкулезных препаратов является перспективным терапевтическим подходом, который обеспечивает достижение высоких концентраций препарата в очаге воспаления при минимальном системном воздействии. Высокая скорость абсорбции препарата обусловлена большой площадью поверхности легких (~100 м²), развитой сетью кровеносных и лимфатических сосудов подслизистого слоя, а также высокой проницаемостью тонкого периферического эпителия (0,2–0,7 мкм) [19–21].

В последние десятилетия ингаляционная доставка противотуберкулезных препаратов является предметом активных исследований [22–36]. Возможность применения в составе ингаляционных лекарственных форм показана для ряда противотуберкулезных препаратов, включая изониазид, рифампицин, пиразинамид, аминогликозиды, капреомицин и парааминосалициловую кислоту [37].

Среди противотуберкулезных препаратов первого ряда изониазид характеризуется высокой эффективностью в отношении быстроразмножающихся *Mycobacterium tuberculosis.* Минимальная ингибирующая концентрация изониазида составляет 0.02–0.05 мг/л [38–42].

Препарат ингибирует синтез миколовых кислот, необходимых для поддержания клеточной стенки бактерий [43,44].

Пиразинамид проявляет активность в отношении персистирующих, метаболически неактивных форм возбудителя, что делает его важным компонентом противотуберкулезной терапии. Клиническая значимость пиразинамида заключается в его способности дополнять и усиливать действие других противотуберкулезных препаратов [45,46].

Вследствие сложного взаимного влияния состава порошка для ингаляций, гидродинамики и теплообмена при распылительной сушке, конструкции дозирующего устройства на качественные показатели, стабильность полученных композиций, степень высвобождения требуемой дозы и фармакокинетику ингаляционные лекарственные формы и дозирующее устройство необходимо рассматривать как единую систему доставки.

1.2 Ингаляционные устройства

В настоящее время применяются различные типы ингаляционных устройств: небулайзеры; дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ); ингаляторы с мягким туманом (ИМТ); дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) [47], [48]. Ингаляторы существенно различаются по принципу работы, дозовой вместимости, зависимости от инспираторного усилия пациента.

Как показано в ряде исследований, проводившихся на протяжении нескольких десятилетий, идеальное устройство для доставки ингаляционных препаратов должно быть интуитивно понятным и простым в использовании, обеспечивать стабильную доставку требуемой дозы лекарственного вещества в легкие, быть экономически доступным и независимым от усилия вдоха пациента [49]. Однако представленные на рынке устройства не полностью соответствуют данным требованиям. Для большинства устройств характерны значительные потери респирабельной фракции, достигающие 40–80 %, что

снижает эффективность доставки препарата в легкие. Это указывает на необходимость совершенствования конструкций ингаляторов.

1.2.1 Небулайзеры

Небулайзеры представляют собой ингаляционные устройства, преобразующие жидкие лекарственные формы в аэрозоль, пригодный для ингаляционного введения. Диспергирование лекарственного средства осуществляется за счет энергии сжатого воздуха или ультразвуковых колебаний, что обеспечивает доставку активного фармацевтического ингредиента в дыхательные пути в течение нескольких минут.

Небулайзеры широко применяются для лечения различных респираторных заболеваний, включая бронхиальную астму, муковисцидоз и хроническую обструктивную болезнь легких [50].

Струйные небулайзеры (например, *Pari LC Sprint*) формируют аэрозоль путем распыления жидкого лекарственного средства потоком сжатого газа. Основным ограничением данного типа устройств является их относительно крупный размер, что снижает мобильность и удобство применения вне стационарных условий [51].

В вибрационных (мембранных) небулайзерах (например, *Pari eFlow Rapid*) механизм диспергирования основан на прохождении жидкости через вибрирующую мембрану с микроскопическими отверстиями. Устройства обеспечивают высокую скорость доставки аэрозоля и минимальный остаточный объем лекарственного средства, что позволяет существенно сократить продолжительность ингаляционной процедуры [52].

Ультразвуковые небулайзеры (например, *Poly Green KN 9210*) генерируют аэрозоль за счет высокочастотных ультразвуковых колебаний пьезоэлектрического элемента, передающихся на поверхность лекарственного раствора. Данные устройства характеризуются компактностью и низким уровнем шума, однако в процессе их работы происходит генерация тепла, что

может приводить к деградации термолабильных лекарственных веществ и сужает спектр применяемых препаратов [53].

Разработка жидких лекарственных препаратов для небулайзерной терапии требует учета физико-химических свойств растворов и суспензий, включая поверхностное натяжение, вязкость и концентрацию электролитов [52]. Небулайзеры удобны для пациентов, испытывающих трудности с координацией вдоха и активацией ингалятора, включая детей младшего возраста, пожилых пациентов и лиц с когнитивными нарушениями [54]. Вместе с тем применение небулайзеров связано с рядом ограничений, таких как необходимость подготовки устройства к работе, загрузки лекарственного средства, а также последующей разборки и очистки, что может снижать приверженность пациентов к терапии [55].

1.2.2 Дозированные аэрозольные ингаляторы

Дозированные аэрозольные ингаляторы представляют собой ингаляционные устройства, предназначенные для доставки лекарственных средств в виде аэрозоля, образующегося под давлением пропеллента.

Дозированные аэрозольные ингаляторы включают: резервуар для хранения раствора или суспензии активного фармацевтического ингредиента в пропелленте, дозирующий клапан, привод и распылительную камеру. Дозирующий клапан обеспечивает высвобождение фиксированного объема аэрозоля при каждом нажатии. Характеристики аэрозоля зависят от конструкции распылительной системы и физико-химических свойств лекарственной композиции.

К преимуществам ДАИ относятся компактность, портативность, простота эксплуатации и высокая воспроизводимость дозирования. Вместе с тем данные устройства требуют координации вдоха с активацией ингалятора и характеризуются невысокой дозовой вместимостью, что делает их менее подходящими для доставки высоких доз лекарственных препаратов.

Дозированные аэрозольные ингаляторы используются для лечения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Примерами ДАИ являются *Maxair Autohaler™, Easi-Breathe®* и *K-haler®*.

Первоначально в качестве пропеллентов использовались хлорфторуглероды, которые впоследствии были заменены гидрофторалканами в соответствии с требованиями Монреальского протокола. В настоящее время гидрофторалканы относятся к парниковым газам и их использование регулируется в рамках международных экологических отношений (Киотский протокол), что указывает на необходимость разработки альтернативных технологий доставки лекарственных средств.

1.2.3 Ингаляторы с мягким туманом

Ингалятор с мягким туманом – это устройство, которое обеспечивает доставку лекарственного средства в дыхательные пути в форме мелкодисперсного аэрозоля (тумана) [56]. В отличие от дозированных аэрозольных ингаляторов, в ИМТ формирование аэрозоля не требует использования пропеллентов. Аэрозоль в ингаляторах с мягким туманом формируется за счет механического распыления лекарственного средства при его прохождении через специальные микросопла. Медленное распыление тумана способствует более длительному пребыванию частиц в дыхательных путях и повышает эффективность легочной доставки.

Коммерчески доступным примером ингаляторов с мягким туманом является *Respimat® (Boehringer Ingelheim)*, предназначенный для доставки тиотропия бромида при лечении хронической обструктивной болезни легких [57].

К преимуществам ингаляторов с мягким туманом относятся высокая фракция респирабельных частиц, стабильность дозирования, отсутствие пропеллентов и меньшая зависимость от инспираторного усилия пациента по сравнению с ДАИ [58]. Ингаляторы с мягким туманом имеют ограничения.

Конструкция устройств отличается более сложным механизмом активации по сравнению с другими ингаляторами, что повышает их стоимость и требует обучения пациентов правильной технике использования. Кроме того, ассортимент лекарственных препаратов, доступных для ИМТ, остается ограниченным, что является препятствием для более широкого внедрения данных устройств в терапию.

1.2.4 Дозированные порошковые ингаляторы

Дозированные порошковые ингаляторы являются одними из наиболее используемых ингаляционных устройств для лечения заболеваний легких [59,60]. Высвобождение дозы и диспергирование порошковой композиции осуществляются за счет воздушного потока, создаваемого вдохом пациента.

Эффективность доставки активного фармацевтического ингредиента в дыхательные пути с помощью ДПИ определяется совокупностью факторов: состав ингаляционной композиции; система дозирования; конструкция ингалятора; принцип диспергирования порошка; техника ингаляции пациента. Успешная разработка ДПИ состоит в достижении оптимального взаимодействия между указанными компонентами для доставки точной и воспроизводимой респирабельной фракции частиц лекарственного средства в нижние отделы легких.

К основным преимуществам ДПИ относятся компактность и портативность, отсутствие необходимости координации вдоха с активацией ингалятора, а также возможность доставки высоких доз активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Сухие лекарственные формы обладают высокой стабильностью по сравнению с препаратами, имеющими жидкую форму [61].

В зависимости от механизма диспергирования порошка дозированные порошковые ингаляторы классифицируются на пассивные и активные устройства.

Пассивные дозированные порошковые ингаляторы

Отличительной особенностью пассивных дозированных порошковых ингаляторов является отсутствие встроенных источников энергии: процесс диспергирования порошковой композиции инициируется и поддерживается исключительно инспираторным потоком пациента [62,63]. Характеристики инспираторного потока зависят от усилия вдоха пациента и внутреннего сопротивления ингалятора. Внутреннее сопротивление, являющееся конструкционной особенностью устройства, оказывает существенное влияние на величину пиковой скорости вдоха (ПСВ), достигаемую пациентом. Внутреннее сопротивление варьируется в зависимости от модели ингалятора: примером ингалятора с низким сопротивлением является *Breezhaler® (Novartis)*, со средним – *Ellipta® (GlaxoSmithKline)*, с высоким – *Handihaler® (Boehringer Ingelheim)*. Оптимальной пиковой скоростью вдоха для достаточного обеспечения терапевтического эффекта считается диапазон 30–60 л/мин.

В зависимости от способа дозирования лекарственного вещества ДПИ подразделяются на *однодозовые* и *многодозовые* устройства. Однодозовые устройства содержат предварительно отмеренные разовые дозы, размещенные в капсулах или блистерах, тогда как многодозовые устройства обеспечивают дозирование нескольких доз из резервуара или из предварительно упакованных доз.

Однодозовые ДПИ могут быть как одноразовыми, так и многоразовыми устройствами. Одноразовые однодозовые ДПИ находят широкое применение для доставки препаратов, требующих однократного приема (например, вакцины). В многоразовых однодозовых ингаляторах каждая доза лекарственного средства помещена в отдельную капсулу, которая перед ингаляцией загружается в устройство. При активации ингалятора содержимое капсулы высвобождается и поступает в дыхательные пути пациента, при этом оболочка капсулы остается внутри устройства.

Примерами современных однодозовых ДПИ являются *Aerolizer (Novartis*) и *HandiHaler (Boehringer Ingelheim*), *TOBI® Podhaler® (Viatris)*.

Одним из наиболее известных устройств данного класса ингаляторов является *Twincer™ (PureIMS),* разработанный для доставки высоких доз антибиотиков в легкие (рисунок 1.2).



Рисунок 1.2 Прототип ингалятора *Twincer™* [65]

Конструкция *Twincer™* включает систему воздушных классификаторов, в которых при вдохе пациента формируется турбулентный поток, обеспечивающий многократные столкновения частиц со стенками и их эффективную дезагрегацию. В исследовании [64] показано, что конструкция *Twincer™* обеспечивает эффективную доставку до 25 мг колистиметата натрия в дыхательные пути пациентов с муковисцидозом.

При адаптации *Twincer™* для доставки микронизированных аминогликозидов были выявлены ограничения, связанные с высокой адгезивностью и когезивностью порошков. Для преодоления данных ограничений и усовершенствования конструкции ингалятора была разработана концепция *Cyclops®* (*PureIMS)* (рисунок 1.3) с одним воздушным классификатором [65]. Увеличение диаметра классификатора позволило снизить риск засорения порошкового канала агломератами и обеспечить доставку высоких доз аминогликозидов, включая тобрамицин, канамицин и амикацин [66].

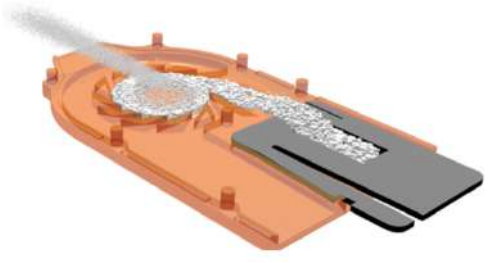


Рисунок 1.3 – Ингалятор *Cyclops™* [65]

Другим примером однодозового устройства является *Colobreathe*® (*Teva UK Limited*) (рисунок 1.4), разработанный для доставки микронизированного колистиметата натрия при лечении хронической легочной инфекции, у пациентов с муковисцидозом.

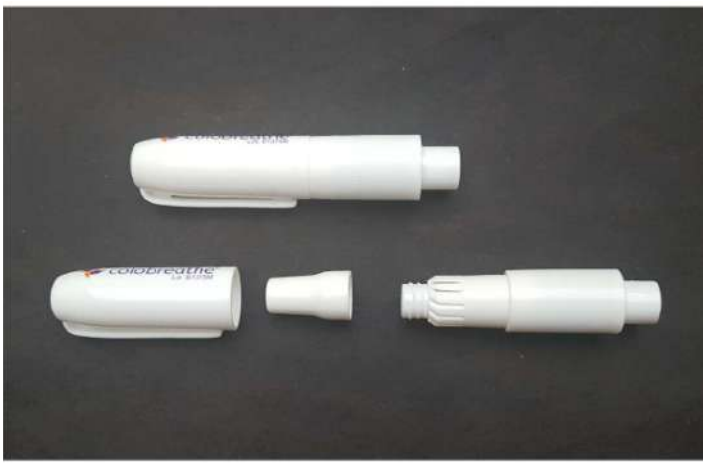


Рисунок 1.4 – ДПИ *Colobreathe*® [67]

Диспергирование порошка обеспечивается турбулентным потоком воздуха, возникающим при прохождении через отверстия камеры. Для доставки дозы порошка необходимо сделать шесть или более ингаляций. В литературе отмечаются недостатки устройства, связанные с возможным попаданием фрагментов капсулы в дыхательные пути [67].

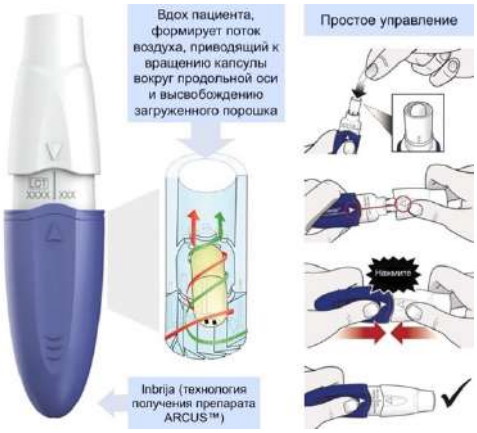


Рисунок 1.5 – Многодозовый ингалятор *Inbrija*® [71]

Inbrija® является *(Merz)* (рисунок 1.6) однодозовым капсульным ингалятором, разработанным для лечения болезни Паркинсона [70]. Конструкция устройства включает цилиндрическую камеру с вентиляционными отверстиями, прокалывающий механизм, мундштук и корпус. Аэрозолизация происходит в камере за счет вращательного движения капсулы, после чего частицы поступают в дыхательные пути. Низкое аэродинамическое сопротивление воздушному потоку позволяет использовать *Inbrija*® при

различных скоростях вдоха и обеспечивает высокую респирабельную фракцию частиц (более 60% от номинальной дозы) [71].

Многодозовые ДПИ содержат предварительно отмеренные и герметично упакованные дозы лекарственного вещества, размещенные на дисках или в блистерных упаковках, что обеспечивает точное дозирование, независимое от действий пациента. К примерам многодозовых ДПИ относятся *Diskus*® (*GlaxoSmithKline*)*, Ellipta*® (*GlaxoSmithKline*)*, Inbrija® (Merz Pharmaceuticals)*.

Одним из распространенных многодозовых блистерных ДПИ является *Diskus*® (*GlaxoSmithKline*), применяемый для длительной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Diskus*® (рисунок 1.5) содержит 60 предварительно отмеренных доз лекарственного вещества, находящихся на фольгированной алюминиевой полоске, которые обеспечивают месячный курс терапии.

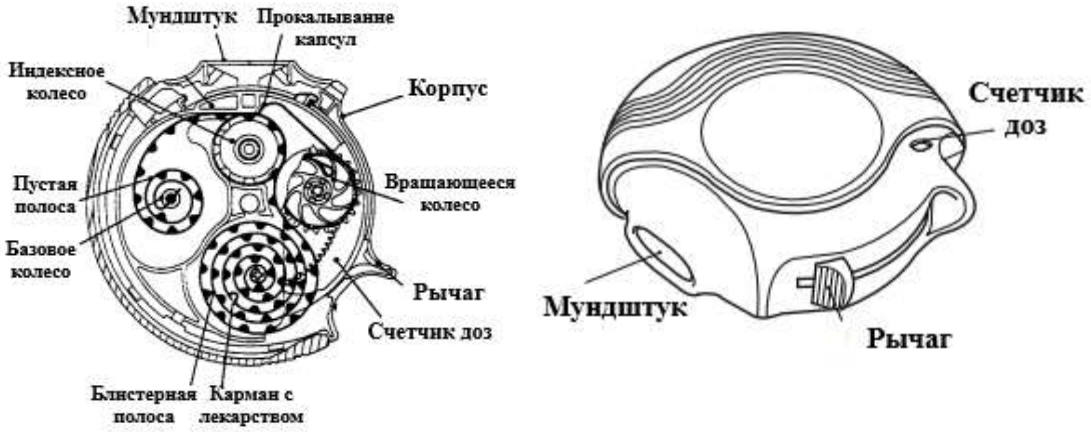


Рисунок 1.6 – Схема порошкового ингалятора *Diskus*® [68]

Результаты исследований *in vitro* показали, что высвобождаемая доза *Diskus*® остается стабильной в диапазоне скоростей воздушного потока 30–90 л/мин [68]. Высокая эффективность, удобство применения и наличие комбинированной лекарственной формы сделали его одним из стандартов лечения астмы [69].

Отдельную группу пассивных устройств составляют *многодозовые резервуарные ДПИ,* характеризующиеся наличием резервуара, рассчитанного

на 60–200 доз лекарственного вещества [72]. При активации устройства вдохом пациента турбулентный воздушный поток, формируемый в спиральных каналах мундштука, разрушает агломераты и обеспечивает доставку респирабельной фракции частиц в легкие. По сравнению с капсульными и блистерными устройствами резервуарные ДПИ демонстрируют более эффективное диспергирование при низких скоростях воздушного потока, однако характеризуются чувствительностью к влаге. Кроме того для обеспечения точного дозирования необходимо соблюдать правильное положение ингалятора [72].

Примерами резервуарных ДПИ являются *Turbohaler*® (*AstraZeneca)*, *Twisthaler (MSD), Easyhaler (Orion Pharma), Airmax (Teva)* и др.

Наиболее изученным представителем данной группы является *Turbohaler*® (*AstraZeneca)* (рисунок 1.7), относящийся к устройствам высокого сопротивления [73].



Рисунок 1.7 – Механизм диспергирования порошковой композиции в ингаляторе *Turbohaler*® [73]

Перед ингаляцией вращение рукоятки обеспечивает заполнение дозирующего диска порошком [74]. Вдыхаемый воздух проходит через дозирующие отверстия, поднимает порошок и направляет его в спиральные каналы, где формируется интенсивный турбулентный поток, способствующий

деагломерации порошка. Защитная крышка с влагопоглотителем минимизирует воздействие влаги на порошковую композицию [75,76]. *Turbohaler®* применяется для доставки малых доз микронизированных лекарственных веществ и используется при терапии астмы и хронической обструктивной болезни легких [77].

Современные резервуарные ингаляторы, такие как *Genuair® (AstraZeneca)* и *Easyhaler® (Orion Pharma; Finland)* дополнительно оснащаются системами обратной связи, счетчиками доз и механизмами защиты от ошибок использования, что способствует повышению воспроизводимости доставки и приверженности пациентов терапии [78–80].

Активные дозированные порошковые ингаляторы

Для обеспечения воспроизводимой доставки лекарственного вещества, менее зависимой от инспираторного усилия пациента, были разработаны активные дозированные порошковые ингаляторы, использующие внешние источники энергии для диспергирования порошковой композиции. Данный подход облегчает ингаляционную терапию у пациентов с ограниченным инспираторным потоком и позволяет повысить воспроизводимость аэрозолизации.

Примерами активных ингаляторов, использующих различные виды энергии, являются *Exubera® (Pfizer)* – энергия сжатого воздуха, *Spiros®* – электрическая энергия, *Staccato® One Breath Technology™ (Alexza)* – тепловая энергия, *MicroDose (Teva Pharmaceutical Industries)* – пьезоэлектрическая энергия [72].

Exubera® (Pfizer) (рисунок 1.8) – это многодозовый дозированный порошковый ингалятор, в котором диспергирование порошка осуществляется за счет сжатого воздуха [81,82]. Воздушный поток, создаваемый встроенной системой нагнетания, проходит через форсунки в основании ингалятора, извлекает и диспергирует порошок с образованием респирабельного аэрозоля.

Прозрачная удерживающая камера спейсерного типа позволяет пациенту визуально контролировать наличие дозы перед вдохом [83]. Недостатком устройства является большой размер ингалятора [84,85].

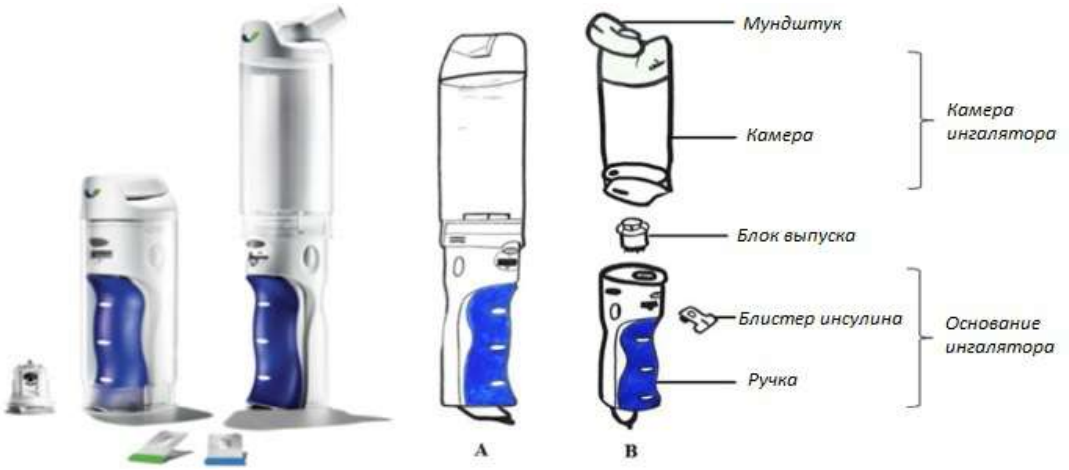


Рисунок 1.8 – ДПИ *Exubera*® [83]

Spiros® (*Dura Pharmaceuticals*) (рисунок 1.9) – многодозовый ингалятор, в котором деагломерация частиц осуществляется за счет электрической энергии. Вдох пациента улавливает датчик и активирует аккумулятор, который приводит во вращение двухлопастную крыльчатку в камере, обеспечивая диспергирование порошковой смеси за счет создания турбулентного потока и механического воздействия на агломераты частиц. Устройство оснащено круглой дискообразной кассетой с 30 ячейками, содержащими предварительно отмеренные дозы альбутерола [86–88].

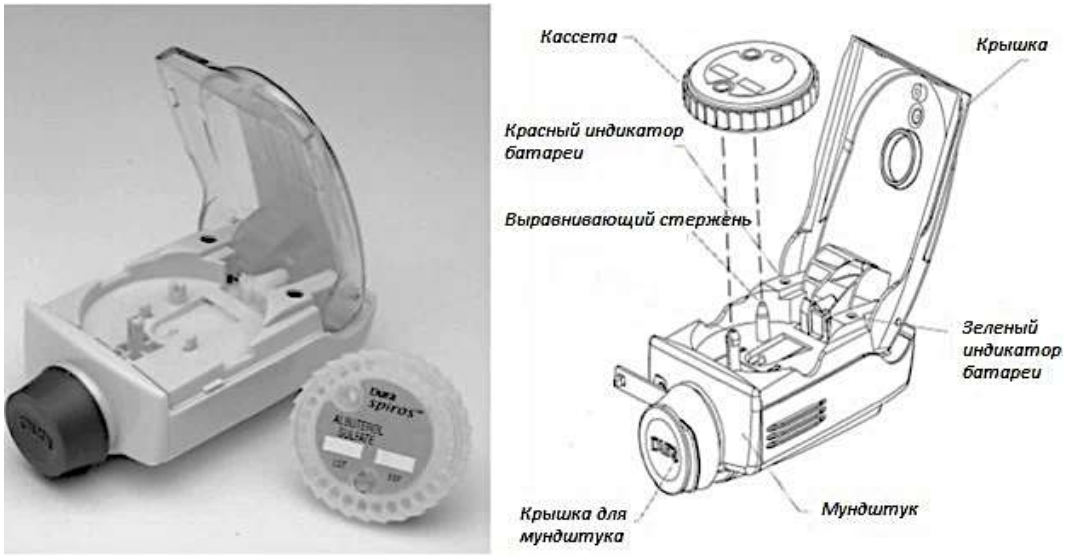


Рисунок 1.9 – ДПИ *Spiros*® [88]

Клинические исследования показали, что для устройства *Spiros®* требуется минимальная скорость вдоха (~5 л/мин), что делает его перспективным для пациентов с ограниченными дыхательными возможностями [89].

В ингаляторе *Staccato® One Breath Technology™ (OBT™)* (рисунок 1.10) формирование аэрозоля происходит путем быстрого нагрева и испарения лекарственного вещества с поверхности металлической пластины. В результате образуется аэрозольное облако, состоящее из частиц респирабельного размера, которое со вдохом пациента проникает в нижние отделы легких [90].



Рисунок 1.10 – Устройство *Staccato One Breath®™* [90]

В устройстве *MicroDose (Teva Pharmaceutical Industries)* (рисунок 1.11) для диспергирования порошка используется пьезоэлектрический преобразователь, передающий высокочастотные колебания через блистер к порошку.



Рисунок 1.11 – Принцип работы ингалятора *MicroDose* [91]

Возникающая вибрация приводит к дезагрегации порошка и формированию респирабельного аэрозоля [92]. В клиническом

исследовании [91] было установлено, что с помощью ингалятора *MicroDose* возможно быстрое достижение стабильных системных концентраций лекарственного вещества.

Таким образом, активные ДПИ позволяют снизить влияние инспираторного усилия на воспроизводимость доставки лекарственного вещества в легкие. Однако широкое внедрение данных устройств в клиническую практику ограничивается их конструктивной сложностью и более высокой стоимостью [93].

Интеллектуальные дозированные порошковые ингаляторы

Развитие цифровых технологий привело к созданию интеллектуальных дозированных порошковых ингаляторов (рисунок 1.12), представляющих собой ингаляционные устройства, оснащенные электронными датчиками и средствами беспроводной передачи данных [94]. Интеллектуальные ДПИ позволяют регистрировать параметры использования устройств, включая время ингаляции, частоту применения и характеристики инспираторного потока, с последующей передачей информации в мобильные приложения и облачные платформы [95]. Получаемые данные могут использоваться для формирования индивидуального профиля терапии, контроля техники ингаляции и повышения приверженности пациентов лечению [96,97].

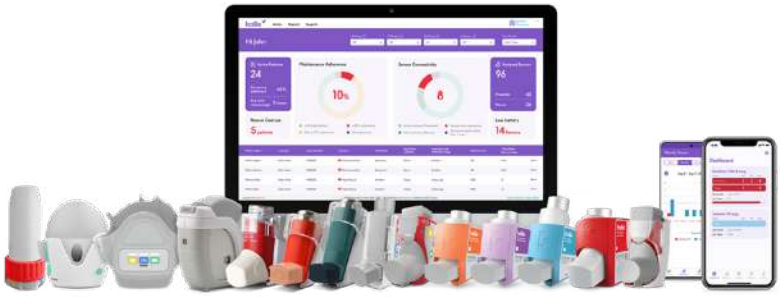


Рисунок 1.12 – Платформа *Hailie*® для интеллектуальных ингаляторов [98]

Наиболее распространенные системы мониторинга реализованы в платформах *Propeller Health, Teva Didihaler, Amico Respiro*® и

Hailie® (Adherium). Электронные датчики могут быть интегрированы непосредственно в конструкцию ингалятора, либо использоваться как внешние модули, синхронизируемые с мобильными устройствами посредством *Bluetooth* [98,99].

Несмотря на перспективность данного направления, внедрение интеллектуальных ДПИ ограничивается высокой стоимостью устройств, вопросами защиты персональных данных и сложностью регуляторного одобрения цифровых медицинских изделий [100–102].

Моделирование воздушного потока и частиц ингаляционного порошка в дозирующем устройстве

Несмотря на наличие подобных конструктивных решений, достижение стабильных эксплуатационных характеристик остается сложной задачей.

Незначительные изменения конструкции ДПИ могут приводить к существенным изменениям структуры течения воздушного потока, траекторий перемещения частиц и эффективности их уноса [103]. Течение воздуха внутри порошковых ингаляторов имеет сложный пространственный и турбулентный характер, обусловленный наличием закрученных каналов, резких изменений сечения и элементов диспергирования. Экспериментальное исследование характеристик потока внутри устройств затруднено вследствие малых размеров каналов. Более глубокое понимание влияния конструктивных изменений на производительность может быть получено с помощью методов вычислительной гидродинамики [104–107].

Для описания течения воздушного потока в ингаляционном устройстве применяются различные подходы: прямое численное моделирование (Direct Numerical Simulations, DNS), осредненные по Рейнольдсу уравнения Навье – Стокса (Reynolds-averaged Navier–Stokes, RANS), моделирование крупных вихрей (Large-eddy Simulation, LES) [108,109]. Метод DNS обеспечивает высокую точность, но требует больших вычислительных мощностей [110].

Метод RANS широко используется на практике благодаря его вычислительной эффективности, тогда как метод LES позволяет более точно описывать турбулентные структуры, но при этом требует увеличения вычислительных затрат. Для описания движения частиц применяются такие методы, как метод дискретной фазы (Discrete Phase Model, DPM) или метод дискретных элементов (Discrete Element Method, DEM), позволяющие учитывать взаимодействие частиц между собой и со стенками ингалятора, включая силы столкновений, силы Ван-дер-Ваальса и электростатические взаимодействия [111–113].

Для численного моделирования гидродинамических процессов используются следующие специализированные программные пакеты: Simcenter STAR-CCM+, ANSYS Fluent, COMSOL Multiphysics и др. Программный комплекс Simcenter STAR-CCM+ обеспечивает возможность моделирования многофазных течений, учет взаимодействия сплошной и дисперсной фаз, а также применение современных моделей турбулентности.

Рассмотренные конструктивные решения и методы вычислительной гидродинамики позволяют оценивать влияние геометрии ингалятора и характеристик воздушного потока на процессы диспергирования и переноса частиц. Далее рассмотрены основные требования к ингаляционным порошкам, подходы к формированию композиций для легочной доставки и технологии получения фармацевтических порошков.

1.3 Ингаляционные порошковые противотуберкулезные лекарственные средства

Физико-химические характеристики сухих порошков, включая размер, форму и морфологию частиц, свойства поверхности, гигроскопичность и влагосодержание, оказывают существенное влияние на аэродинамические свойства порошка, эффективность высвобождения препарата из дозирующего устройства и биодоступность лекарственного вещества [114,115].

Согласно литературным данным, критическое влагосодержание фармацевтических порошков обычно составляет около 5 масс.%. Превышение данного уровня приводит к усилению межчастичных взаимодействий, агломерации частиц и ухудшению текучести и диспергируемости [116].

В исследовании [117] установлено, что сферические частицы с насыпной плотностью менее 0.4 г/см^3 обладают более высокой респирабельностью по сравнению с частицами пластинчатой, кубической и игольчатой формы. Также частицы сферической формы менее склонны к накоплению заряда по сравнению с частицами вытянутой формы, тогда как частицы с шероховатой поверхностью обладают высокой склонностью к обмену зарядами из-за увеличения площади контакта между частицами и частицами и поверхностью устройства [118,119].

Одним из ключевых параметров, определяющих распределение частиц в дыхательных путях, является аэродинамический диаметр. Он определяет механизм осаждения частиц и глубину их проникновения в респираторный тракт (рисунок 1.13).

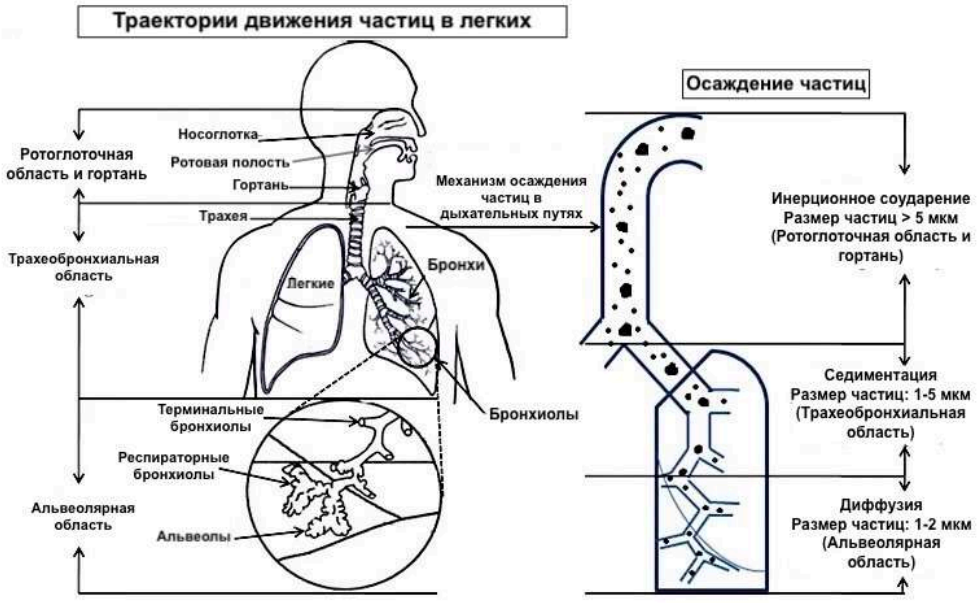


Рисунок 1.13 – Траектория движения частиц в легких и механизм осаждения частиц [19]

Частицы с аэродинамическим диаметром более 5 мкм под действием инерционного соударения осаждаются в ротоглоточной области и гортани,

после чего проглатываются, практически не влияя на эффективность лечения. Частицы размером 1–5 мкм (диапазон соответствует респирабельной фракции (РФ)) депонируются преимущественно в альвеолярной области и трахеобронхиальном сегменте посредством диффузии, седиментации или инерции [120]. Частицы размером менее 1 мкм, как правило, не задерживаются в дыхательных путях и выводятся при выдохе. Таким образом, для эффективной легочной доставки ингаляционные порошки должны обладать аэродинамическим диаметром частиц в диапазоне 1–5 мкм, влагосодержанием около 5 % и низкой насыпной плотностью (менее 0.4 г/см^3) [19].

В зависимости от способа формирования ингаляционных составов выделяют два основных подхода: *с носителем* и *без носителя* (рисунок 1.14).

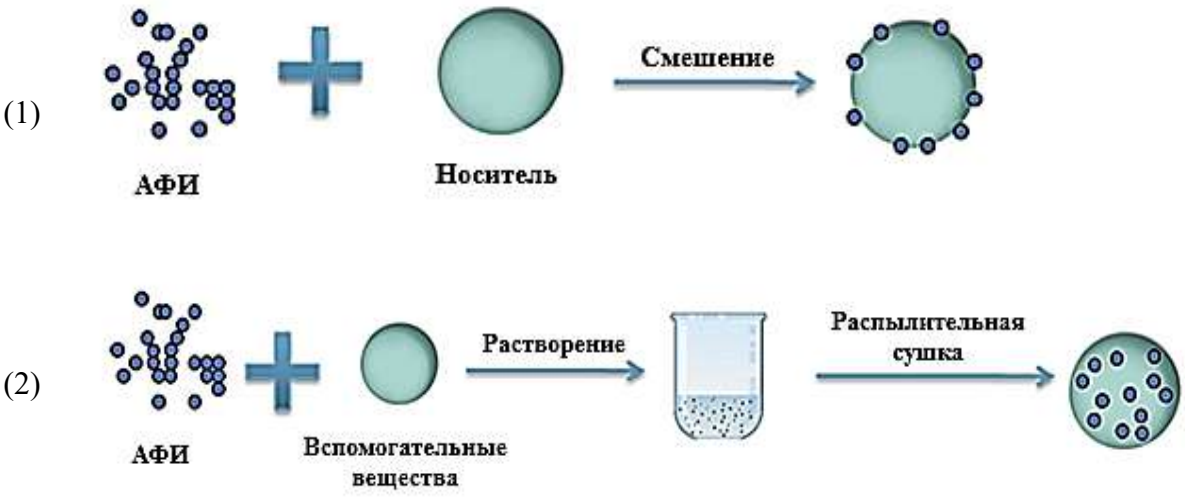


Рисунок 1.14 – Два подхода к получению ингаляционных композиций [121]

Первый подход основан на использовании частиц-носителей, с которыми смешивают мелкодисперсные частицы АФИ размером 1–5 мкм. В качестве носителей применяют более крупные частицы размером 30–200 мкм, что способствует улучшению сыпучести порошка, повышению однородности дозирования и стабильности ингаляционной композиции при хранении [121].

Микрочастицы АФИ характеризуются высокой поверхностной свободной энергией и склонностью к агрегации вследствие межчастичных взаимодействий, что затрудняет дозирование и диспергирование. Введение крупнодисперсного носителя позволяет уменьшить влияние данных факторов

и улучшить аэродинамические характеристики порошковой композиции. Наиболее распространенным носителем в сухих порошковых ингаляционных системах является моногидрат α-лактозы [122]. В качестве альтернативных носителей могут применяться маннит, трегалоза и ксилит [123].

Эффективность доставки ингаляционной композиции до нижних дыхательных путей определяется балансом сил адгезии между частицами АФИ и носителя и сил когезии между частицами АФИ. При соблюдении этих условий крупные частицы носителя осаждаются преимущественно в гортани, а респирабельная фракция, отделяясь от них, проходить в нижние дыхательные пути [124–126].

Второй подход «*без носителя*» основан на формировании ингаляционных композиций с заданными размерами и физико-химическими свойствами частиц без использования крупных частиц-носителей. Такой подход позволяет уменьшить массу вдыхаемого порошка, обеспечить доставку высоких доз активных фармацевтических ингредиентов в очаг инфекции, защитить лекарственное вещество от преждевременной деградации при взаимодействии с легочной тканью. Ключевой задачей при разработке подобных систем является минимизация когезии частиц для оптимального дозирования порошка.

Одним из способов реализации данного подхода является использование ингаляционных наночастиц [127]. В исследованиях [128–133] были изучены различные типы ингаляционных наночастиц, включая липидные (ЛН) и полимерные (ПН) наноструктуры. Доклинические испытания показали, что ЛН и ПН обеспечивают более выраженную антимикробную активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* по сравнению с ингаляционными составами, содержащими только активный фармацевтический ингредиент. Так, в исследованиях *in vivo* противотуберкулезные ЛН, содержащие изониазид и маннозу, снижали бактериальную нагрузку на 83 % [133]. В работе [132] были получены ЛН с этамбутолом, обладающие пролонгированным высвобождением и низкой цитотоксичностью, что

позволяет уменьшить побочные эффекты, характерные для перорального введения этамбутола.

Поскольку частицы диаметром менее 1 мкм характеризуются низкой вероятностью осаждения в нижних отделах легких, одним из подходов для преодоления данного ограничения является применение магнитных наночастиц, позволяющих управлять их локализацией с помощью внешнего магнитного поля. В исследованиях [134,135] установлено, что суперпарамагнитные наночастицы оксида железа, включенные в состав микрочастиц, повышают концентрацию противотуберкулезных препаратов в альвеолярных макрофагах и снижают выживаемость микобактерий туберкулеза.

К липидным системам доставки лекарственных веществ, применяемым при разработке сухих ингаляционных порошков, относятся липосомы, липосферы и пролипосомы [136,137]. Данные ингаляционные системы обеспечивают эффективную инкапсуляцию как гидрофильных, так и гидрофобных лекарственных веществ, а также пролонгированное высвобождение АФИ [138]. В работе [139] показано, что липосомы, содержащие комбинацию двух антибиотиков – изониазида (водная фаза) и рифампицина (липидная фаза), характеризуются более медленным профилем высвобождения по сравнению с липосомами, включающими один активный компонент. Bhardwaj и соавторы [140] с использованием сублимационной сушки получили липосомы, содержащие комбинацию рифампицина, изониазида и пиразинамида в соотношении 2:1:1, которые продемонстрировали высокую эффективность в исследованиях *in vivo* на крысах и пролонгированное высвобождение. Вместе с тем липосомальные системы имеют ряд ограничений, включая склонность к агрегации при хранении и физическую нестабильность в водных средах, что может приводить к преждевременной потере инкапсулированного лекарственного вещества.

Пролипосомы обладают более высокой стабильностью по сравнению с липосомами за счет нахождения липидов в твердом состоянии. В исследовании [141] были разработаны пролипосомы с изониазидом, имеющие сферическую форму и удовлетворительные аэродинамические характеристики. Установлено, что полученные пролипосомы проявляли более выраженную антимикробную активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* по сравнению с чистым изониазидом. В работе [142] были получены пролипосомы, содержащие левофлоксацин и пиразинамид. При исследованиях *in vivo* на крысах не было обнаружено признаков токсичности, однако ингаляционные композиции требуют дальнейшей оптимизации, поскольку сравнительно невысокая респирабельная фракция 15–35 % может быть недостаточной для достижения терапевтической концентрации препарата в легких.

Ниосомы относятся к классу везикулярных систем, которые формируются на основе неионогенных поверхностно-активных веществ и являются структурными аналогами липосом. В отличие от липосом, ниосомы характеризуются более высокой стабильностью и меньшей чувствительностью к окислительным процессам, что делает их пригодными для использования в ингаляционных системах доставки противотуберкулезных препаратов. В исследовании [143] показано, что сферические ниосомы, содержащие тилоксапол и противотуберкулезные антибиотики (рифампицин, изониазид, пиразинамид), характеризуются высокой степенью инкапсуляции, стабильностью и пролонгированным двухфазным высвобождением лекарственных веществ.

Для создания систем пролонгированной доставки лекарственных веществ широко применяются биологически совместимые полимеры синтетического и природного происхождения [4]. Среди них особое место занимают сложные полиэфиры, способные к биодеструкции вследствие гидролиза сложноэфирной связи. Образующиеся продукты гидролиза могут включаться в естественные метаболические процессы организма, а скорость

деградации полимера может регулироваться путем изменения его химического состава и структуры.

Наиболее широко исследуемыми представителями алифатических полиэфиров являются полимолочная кислота (ПМК), полигликолевая кислота (ПГК) и полимолочная-со-гликолевая кислота (ПМГК), характеризующиеся хорошей биосовместимостью. Гидрофобные свойства полимерной матрицы способствуют удержанию инкапсулированного АФИ и его постепенному высвобождению [144,145]. Перспективность применения полимерных ингаляционных композиций в терапии туберкулеза показана в ряде доклинических исследований [146–153]. Ингаляционное введение морским свинкам наночастиц полимолочной-со-гликолевой кислоты, содержащих рифампицин, изониазид и рифабутин в течение 15 дней, обеспечивало терапевтический эффект, сопоставимый с 45 пероральными дозами антибиотиков, при отсутствии признаков иммуно- и гепатотоксичности [154]. Микрочастицы полимолочной кислоты, содержащие изониазид и рифабутин, полученные с помощью распылительной сушки, обеспечивали более чем четырехкратное увеличение внутриклеточной концентрации антибиотиков в альвеолярных макрофагах по сравнению с парентеральным введением растворов [155]. Согласно данным исследований *in vitro* и *in vivo*, ингаляционные микрочастицы поликапролактона, загруженные изониазидом, обеспечивали более высокую концентрацию изониазида в легочной ткани и снижение гепатотоксичности по сравнению с пероральным введением изониазида [156,157].

Наряду с синтетическими полимерами в ингаляционных системах доставки применяются природные полимеры, включая альбумин, желатин и хитозан. Хитозан – природный полимер с хорошими мукоадгезивными свойствами, способствует повышению адгезии ингаляционной композицией к легочной ткани [158]. Микрочастицы хитозана, содержащие противотуберкулезные антибиотики, подробно изучены в работах [159–164]. В исследовании [161] сферические микрочастицы, включающие хитозан и

изониазид, полученные распылительной сушкой, обеспечивали быстрое высвобождение препарата (более 90 % в течение первого часа), при этом респирабельная фракция составляла 55–67%. Добавление L-лейцина способствовало улучшению диспергируемости порошка.

Липидно-полимерные гибридные наночастицы (ЛПН) объединяют структурные и функциональные преимущества липидных и полимерных систем. В исследовании [165] с помощью распылительной сушки были получены ЛПН, включающие изониазид и ципрофлоксацин. Применение полимолочной-со-гликолевой кислоты в ЛПН в качестве полимерной матрицы обеспечивало формирование стабильной системы с пролонгированным высвобождением АФИ. В работе [166] методом сублимационной сушки получены мукоадгезивные гибридные наночастицы, состоящие из изониазида и хитозана. Исследования цитотоксичности подтвердили их биосовместимость, а результаты моделирования методами вычислительной гидродинамики (CFD – Computational Fluid Dynamics) показали преимущественное осаждение частиц в альвеолярной области легких.

Пористые частицы имеют небольшой аэродинамический размер и низкую насыпную плотность, что позволяет им эффективно избегать депозиции в верхних дыхательных путях и проникать в глубокие отделы легких [167]. В работе [168] показано, что ингаляционное введение парааминосалициловой кислоты в виде крупных пористых частиц обеспечивает поддержание терапевтических концентраций в легочной ткани в течение нескольких часов. При исследованиях *in vivo* концентрация лекарственного средства в эпителиальной легочной жидкости была выше в 13 раз, чем концентрация в плазме крови, а в клетках легких – в 6 раз, что указывает на возможность снижения общей дозы препарата при сохранении высоких локальных концентраций. Аналогичные результаты были получены для пористых микрочастиц капреомицина, полученных методом распылительной сушки [169,170]. При ингаляционном введении пористых

микрочастиц капреомицина морским свинкам отмечалась тенденция к снижению воспаления и бактериальной нагрузки в легких.

В совокупности ингаляционные наночастицы и микрочастицы демонстрируют высокий потенциал в терапии туберкулеза, за счет повышения биодоступности, адресной доставки АФИ к альвеолярным макрофагам, снижения системной токсичности и улучшения комплаентности пациентов. Успешное внедрение таких лекарственных форм в клиническую практику требует дальнейшей оптимизации составов, оценки безопасности и эффективности, а также решения задач масштабируемости производства.

1.4 Методы получения ингаляционных порошков

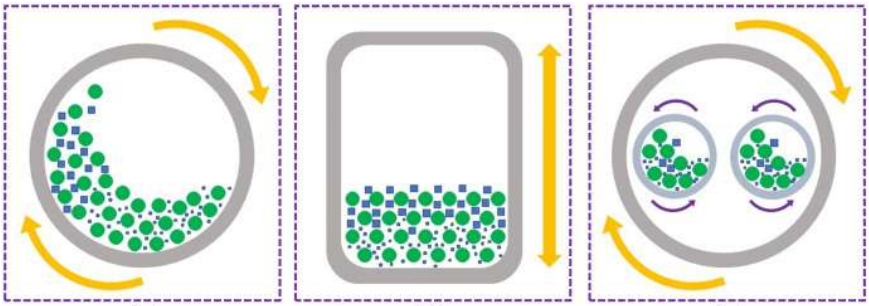
Методы получения ингаляционных порошков с заданными свойствами принято подразделять на два основных подхода: *«сверху вниз»* и *«снизу вверх»*.

Методы *«сверху вниз»* основаны на механическом измельчении исходного вещества до респирабельного размера частиц и включают микронизацию, шаровое измельчение, коллоидное измельчение, молотковое дробление и струйное измельчение [171–173].

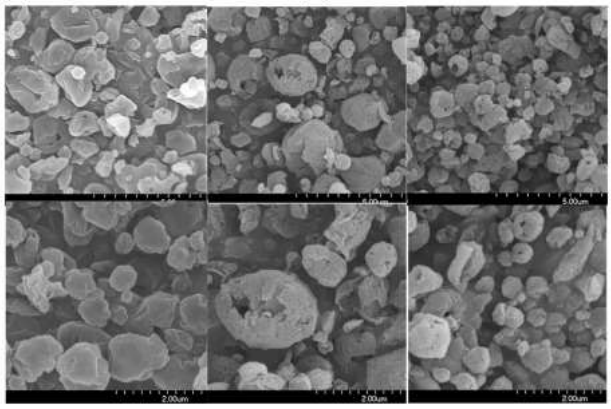
Шаровая мельница (рисунок 1.15 (а)) представляет собой вращающуюся камеру, заполненную прочными мелющими шарами [174]. В процессе измельчения частицы материала вместе с мелющими шарами помещаются в рабочую камеру шаровой мельницы и вращаются с постоянной частотой, что приводит к микронизации за счет постоянного сжатия и измельчения.

Данный метод позволяет получать частицы, пригодные для ингаляционного применения. К его преимуществам относятся простота эксплуатации, относительно низкая стоимость оборудования, а также возможность одновременной микронизации и покрытия АФИ вспомогательными материалами [175]. Вместе с тем эффективность процесса может снижаться вследствие уплотнения порошка на стенках рабочей камеры. Кроме того, в процессе шарового измельчения может выделяться тепло, что

является ограничением для применения метода для термолабильных препаратов. Дополнительными недостатками являются широкий разброс размеров получаемых частиц и возможность фазовых переходов (рисунок 1.15 (б)). В связи с этим требуется постоянный контроль температуры внутри мельницы и применение систем охлаждения для предотвращения локального перегрева и полиморфных превращений.



(а)



(б)

Рисунок 1.15 – (а) Технология шарового измельчения; (б) Морфология ингаляционных порошков, получаемых шаровым измельчением [176]

Струйное измельчение (рисунок 1.16 (а–б)) основано на использовании высокоскоростной струи сжатого воздуха или инертного газа, которая вызывает интенсивные столкновения между частицами и приводит к их микронизации. В отличие от шарового измельчения, струйная мельница не требует применения мелющих шаров или жидкостей. Данный метод прост в эксплуатации, экономичен и подходит для работы с термочувствительными материалами. Установлено, что давление и продолжительность процесса оказывают существенное влияние на средний размер частиц и их гранулометрический состав [177]. Повышение давления и увеличение времени измельчения способствуют получению более мелких частиц, однако

одновременно приводят к снижению кристалличности частиц и образованию аморфных частиц с высокоэнергетическими активными центрами.

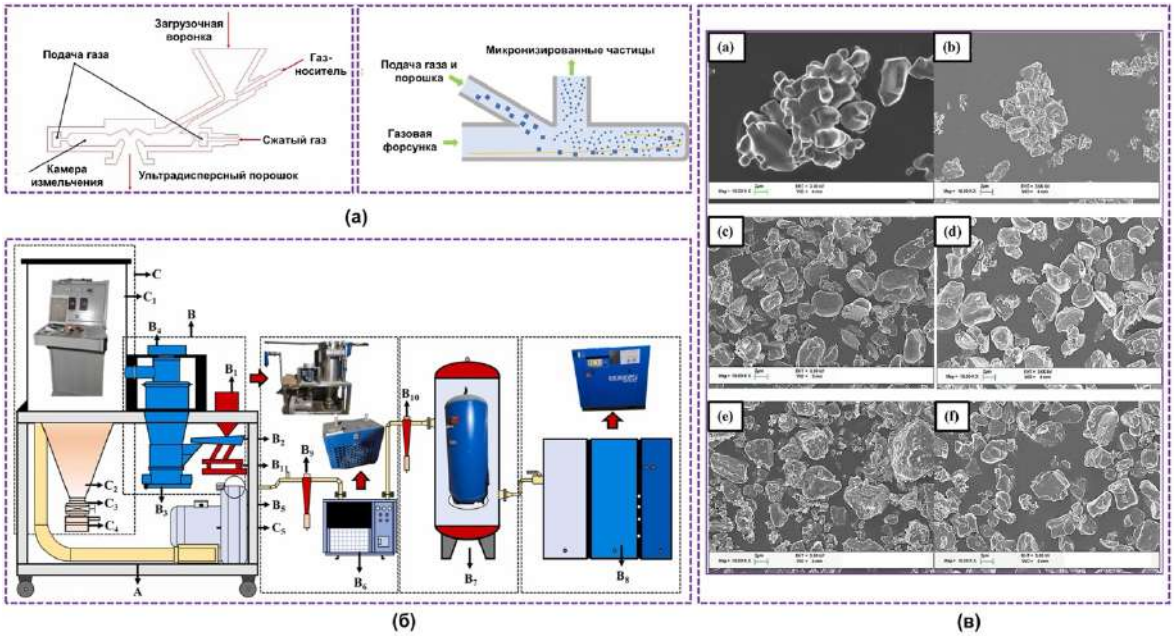


Рисунок 1.16 – Технологии струйного измельчения и морфология получаемых ингаляционных порошков: а – принципиальная схема струйной мельницы; б – схема воздушно-струйного измельчения; в – микрофотографии ингаляционных порошков хлорида калия, полученных двухстадийным процессом струйного измельчения: (a, b) – частицы после первой стадии измельчения; (c–f) – частицы после последующей обработки с различными параметрами процесса [178]

Несмотря на высокую эффективность струйного измельчения, данный метод не позволяет в полной мере контролировать морфологию получаемых частиц. Полученные частицы (рисунок 1.16 (в)) часто имеют дефекты на поверхности и высокий электростатический заряд, что может привести к их агрегации.

Таким образом, методы «сверху вниз» позволяют получать мелкодисперсные частицы, пригодные для ингаляционного введения, однако обладают ограниченными возможностями регулирования их морфологии, свойств поверхности и гранулометрического состава.

Более широкое распространение в фармацевтической технологии получили методы *«снизу вверх»,* основанные на формировании частиц из растворов или суспензий за счет процессов кристаллизации, осаждения и удаления растворителя. К этой группе относятся сверхкритические флюидные

технологии, лиофильная сушка, распылительная сушка и распылительная сублимационная сушка.

Технологии сверхкритических флюидов (рисунок 1.17) – это методы получения частиц, основанные на использовании сверхкритических флюидов (СКФ), при температуре и давлении, превышающих их критические значения [179,180].

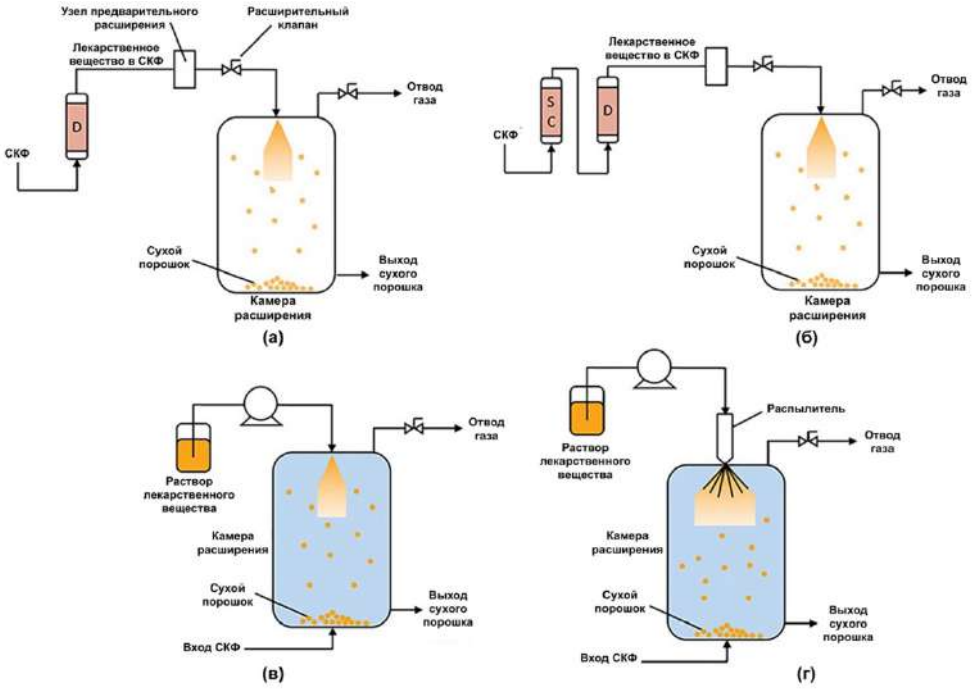


Рисунок 1.17 – Технологии сверхкритических флюидов: а – быстрое расширение сверхкритических растворов; б – быстрое расширение сверхкритических растворов с использованием твердого сорастворителя; в – метод сверхкритического антирастворителя; г – аэрозольная система экстракции растворителя [181]

Сверхкритические флюиды не имеют границы перехода из газообразного состояния в жидкое, обладают низкой вязкостью и высокой плотностью, а также уникальными физическими свойствами. Благодаря хорошей текучести, способности к массообмену, теплообмену и растворению, технологии сверхкритических флюидов рассматривается как перспективный подход в сфере производства частиц. В качестве сверхкритического флюида в фармацевтической промышленности наиболее широко используется диоксид углерода (CO_2), поскольку он нетоксичен, негорюч, экономичен, легко удаляется из конечного продукта.

Технологии сверхкритических флюидов, применяемые для производства сухих порошков для ингаляций, разделяют на две категории: процессы, в которых сверхкритический флюид выступает в качестве растворителя, и процессы, в которых он выполняет функцию антирастворителя [182].

К первой группе относится метод быстрого расширения сверхкритических растворов (Rapid expansion of supercritical solution, RESS) (рисунок 1.17 (а)). Принцип метода заключается в растворении лекарственного препарата в сверхкритическом флюиде с последующим быстрым расширением раствора через сопло в область пониженного давления, в результате чего образуются мелкодисперсные частицы [183,184]. Однако применение RESS ограничено низкой растворимостью большинства лекарственных веществ в сверхкритических флюидах и сложностью регулирования процесса расширения, что может приводить к агломерации частиц и неравномерному распределению частиц по размерам. Поэтому технология RESS была усовершенствована. Были предложены методы RESS с использованием твердого сорастворителя (RESS-SC) (рисунок 1.17 (б)) и RESS с использованием водных растворов (RESS-AS). Технология RESS-SC повышает растворимость препарата в сверхкритических флюидах за счет добавления сорастворителя, а технология RESS-AS предполагает использование декомпрессионного расширительного сопла, которое вводится непосредственно в водный раствор, чтобы уменьшить агломерацию мелких частиц.

Более широкое распространение получили технологии, основанные на использовании сверхкритического CO_2 в качестве антирастворителя, включая метод газового антирастворителя (Gas Antisolvent, GAS), метод сверхкритического антирастворителя (Supercritical Antisolvent, SAS) (рисунок 1.17 (в)), аэрозольную систему экстракции растворителя (Aerosol solvent extraction system, ASES) (рисунок 1.17 (г)) и технологию диспергирования раствора с использованием сверхкритического флюида (Solution enhanced dispersion by supercritical fluids, SEDS) [185]. Данные

методы позволяют регулировать размер, плотность и морфологию частиц, а также снижать содержание примесей и остаточных растворителей. Показано, что технология SAS позволяет получать порошки с оптимальными характеристиками для доставки лекарственных веществ в легкие [186]. Было установлено, что с помощью метода SEDS можно получить частицы с более гладкой поверхностью и снизить поверхностную энергию, тем самым способствуя повышению эффективности аэрозолизации [187].

Таким образом, технологии сверхкритических флюидов представляют собой перспективный подход к получению сухих порошков для ингаляции благодаря возможности формирования высокочистых частиц с регулируемыми характеристиками. Однако сложность и высокая стоимость оборудования, а также трудности масштабирования ограничивают применение данных технологий [188].

Сублимационная сушка (лиофилизация) (рисунок 1.18 (а)) – метод удаления влаги из продукта путем его предварительного замораживания с последующей сублимацией при пониженном давлении и контролируемом подводе тепла.

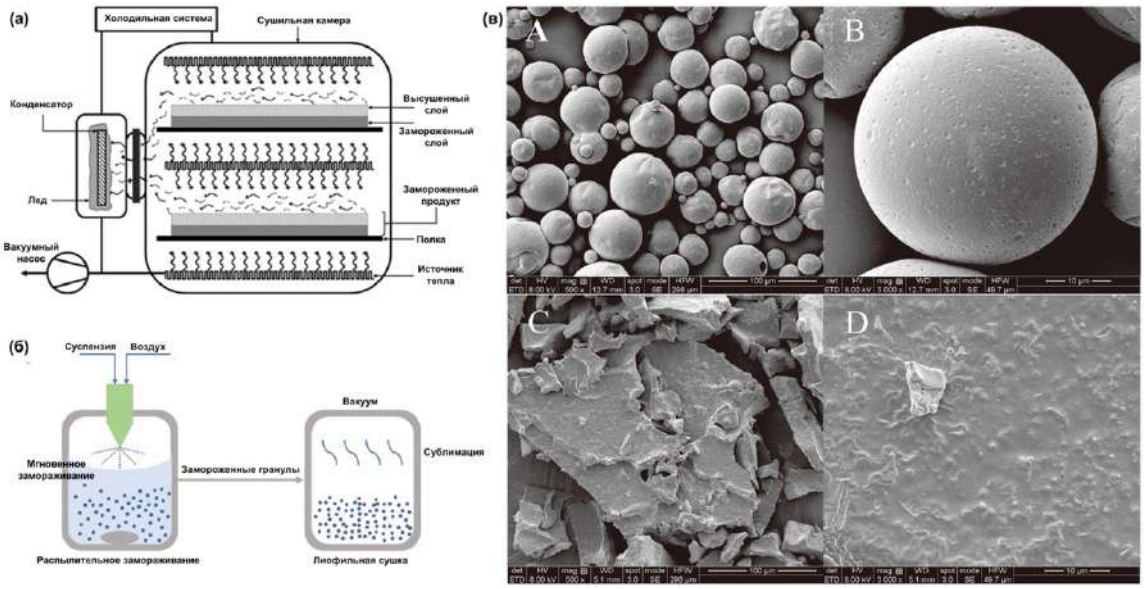


Рисунок 1.18 – Принципиальные схемы лиофильной и распылительной сублимационной сушки и морфология получаемых частиц: а – принципиальная схема процесса лиофильной сушки; б – принципиальная схема процесса распылительной сублимационной сушки; в – микрофотографии сухих порошков для ингаляций, полученных различными методами: A и B – порошки, полученные методом распылительной сушки; C и D – порошок, полученный методом лиофильной сушки [189]

Процесс лиофильной сушки включает три этапа: замораживание, первичную сушку (сублимацию) и вторичную сушку (десорбцию). Такой режим позволяет сохранить структуру и физико-химические свойства термолабильных соединений [190]. Метод широко применяется для получения вакцин, пептидов и биологических препаратов, содержащих нуклеиновые кислоты [191–195].

Сублимационная сушка имеет следующие ограничения: после лиофилизации требуется измельчение продукта до респирабельного размера частиц, которое может нарушать структуру молекул и ухудшать аэродинамические характеристики порошков (рисунок 1.18 (а)) [196]. Дополнительными ограничениями являются длительность процесса и высокие производственные затраты [197].

Распылительная сушка (РС) (рисунок 1.19 (а)) представляет собой процесс получения сухих мелкодисперсных порошков путем распыления растворов, суспензий или эмульсий в поток горячего газа и последующего быстрого испарения влаги из образующихся капель [198].

Процесс распылительной сушки включает две последовательные стадии. На первой стадии постоянной скорости сушки происходит испарение растворителя с поверхности капли, сопровождающееся повышением концентрации растворенного вещества [199]. На второй стадии – стадии замедленного высыхания, концентрация растворенных веществ достигает уровня насыщения, вследствие чего на поверхности капли формируется твердая оболочка. Поскольку скорость диффузии растворенного вещества становится ниже скорости испарения растворителя, формирование сухих частиц происходит постепенно [200].

Морфология частиц, получаемых методом распылительной сушки, определяется числом Пекле, которое отражает соотношение между скоростью испарения растворителя и скоростью диффузии компонентов внутри капли [201]. При значениях числа Пекле менее 1 растворенные вещества внутри капли распределяются более равномерно, что приводит к образованию

плотных сферических частиц. Напротив, при числе Пекле более 1 скорость испарения преобладает над диффузией, в результате чего формируются полые аморфные частицы с шероховатой поверхностью.

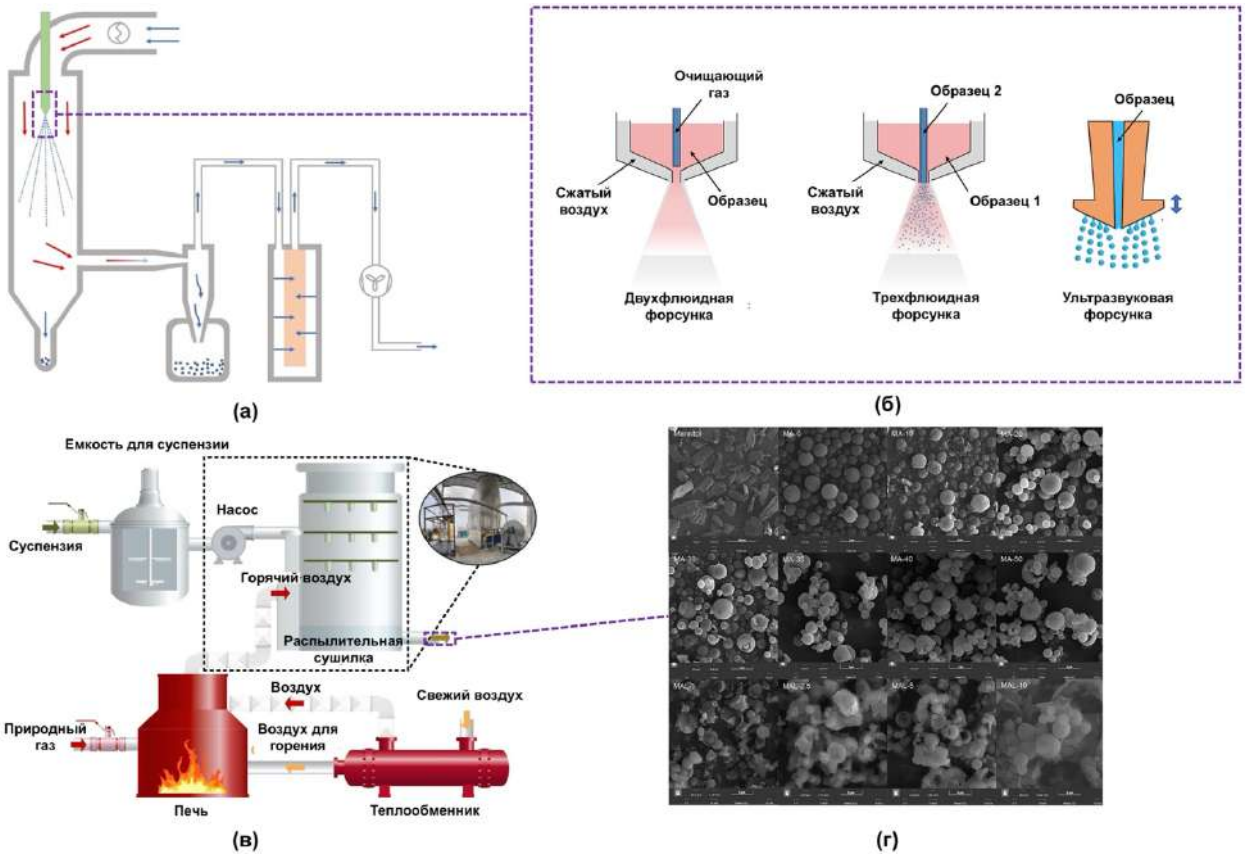


Рисунок 1.19 – Схема процесса распылительной сушки и характеристики получаемых ингаляционных порошков: а – принципиальная схема процесса распылительной сушки; б – основные типы распылительных форсунок: двухфлюидная, трехфлюидная и ультразвуковая; в – схема масштабированного процесса распылительной сушки; г – микрофотографии сухих порошков для ингаляций, полученных методом распылительной сушки при различных условиях процесса [202]

Распылительная сушка позволяет контролировать такие параметры ингаляционных частиц, как морфология, плотность, влагосодержание и аэродинамические свойства. Как правило, порошки, полученные распылительной сушкой, обладают более высокой текучестью по сравнению с композициями, полученными микронизацией или сублимационной сушкой.

Состав исходного раствора оказывает существенное влияние на стабильность, выход продукта и респирабельную фракцию сухих порошков для ингаляций. Для повышения стабильности используют вспомогательные вещества, способствующие формированию гидрофобной оболочки вокруг

частиц, предотвращающей поглощение влаги [203]. Наиболее широко используется L-лейцин, который за счёт снижения поверхностного натяжения раствора приводит к уменьшению размера капель при распылении, улучшает аэродинамические характеристики и диспергируемость получаемых порошков [204–206].

Оптимизация параметров, включая размер распыляемых капель, температуру и скорость воздушного потока, требует проведения большого числа экспериментов [207]. Большое число технологических параметров и сложные взаимозависимости между параметрами процесса и свойствами конечного продукта затрудняют разработку технологии. Для рационального подбора условий распылительной сушки используют методы планирования эксперимента, а также методы вычислительной гидродинамики, позволяющие прогнозировать влияние технологических параметров, ускорять процесс разработки и снижать затраты [4].

Благодаря одностадийности процесса, высокой воспроизводимости и возможности масштабирования (рисунок 1.19 (в)) распылительная сушка является одним из наиболее применяемых методов промышленного получения порошков для ингаляций [208–210].

Распылительная сублимационная сушка (РСС) (рисунок 1.18 (б)) представляет собой технологию, объединяющую принципы распылительной и сублимационной сушки. Раствор или суспензию лекарственного препарата распыляют в криогенную среду (например, жидкий азот) для мгновенного замораживания капель, которые затем высушивают под вакуумом в сублимационной сушилке. В результате РСС получаются крупные, легкие и пористые частицы с хорошими аэродинамическими характеристиками. Время сушки существенно сокращается по сравнению с классической лиофилизацией [211]. Однако получаемые частицы могут быть хрупкими (рисунок 1.18 (в)), а высокая пористость обусловливает значительный удельный объем, что ограничивает количество лекарственного вещества, которое может быть включено в одну дозу. Следует также учитывать, что

экономические затраты на распылительную сублимационную сушку могут быть выше, чем у других методов, из-за расхода большого количества жидкого азота [212].

Таким образом, выбор метода получения сухих порошков для ингаляций определяется свойствами лекарственного вещества и требованиями к характеристикам конечного продукта. Методы «сверху вниз» отличаются технологической простотой, однако ограничены возможностями контроля свойств частиц. Методы «снизу вверх» позволяют формировать частицы с заданной морфологией и аэродинамическими характеристиками, но зачастую требуют более сложного аппаратурного оформления. Среди рассмотренных подходов распылительная сушка в настоящее время является наиболее распространенным промышленным методом получения ингаляционных порошков благодаря сочетанию одностадийности процесса, воспроизводимости, масштабируемости и возможности регулирования свойств частиц.

1.5 Постановка цели и задач исследования

Анализ литературных данных показал, что распылительная сушка является перспективным технологическим процессом получения ингаляционных порошков, обеспечивающим формирование частиц с контролируемой морфологией и воспроизводимыми аэродинамическими характеристиками. Достижение необходимых характеристик ингаляционных порошков требует оптимизации как состава лекарственной композиции, так и параметров процесса распылительной сушки. При этом эффективность ингаляционного препарата следует рассматривать в системе «препарат – ингалятор», поскольку конструкция дозированного порошкового ингалятора оказывает существенное влияние на дезагрегацию порошка и доставку респирабельной фракции частиц в легкие.

В соответствии с выше сказанным была сформулирована цель работы, заключающаяся в оптимизации технологических параметров и составов порошков для ингаляции, содержащих антибиотики, разработке конструкции индивидуального дозирующего устройства для их доставки. При приеме антибиотиков важно обеспечить равномерный профиль концентрации препарата в организме, что возможно при приеме пролонгированных лекарственных форм, высвобождение активного фармацевтического вещества из которых происходит в течение нескольких часов. В данной работе были проведены исследования составов, обеспечивающих как относительно быстрое (далее – немодифицированная форма препарата), так и замедленное (далее – пролонгированная форма препарата) высвобождение антибиотика.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие научно-технические задачи (стратегия решения приведена на рисунке 1.20):

1. Разработка оптимального плана, проведение комплекса экспериментальных исследований, выявление особенностей формирования многокомпонентных порошков для ингаляций с учетом взаимного влияния состава, гидродинамики и теплообмена в процессе распылительной сушки на качественные показатели и стабильность полученных композиций; многопараметрическая оптимизация.
2. Проведение комплекса аналитических исследований многокомпонентных порошков для ингаляций для оценки качественных показателей, стабильности, кинетики высвобождения антибиотиков из порошка для ингаляций и их проницаемости через мембрану, высвобождения требуемой дозы из индивидуального дозирующего устройства (ДУ), в том числе при введении в состав инертного носителя.
3. Математическое моделирование гидродинамики частиц и проведение комплекса вычислительных экспериментов, имитирующих работу предложенной конструкции дозирующего устройства, активируемого вдохом, при разных расходах аэрирующего потока.

4. Разработка фармакокинетической модели, описывающей перераспределение массы введенного активного вещества между системным кровотоком и легкими, а также фармакодинамической модели, прогнозирующей эффективность терапии.

5. Разработка отдельных глав лабораторных регламентов на получение многокомпонентных порошков для ингаляций.



Рисунок 1.20 – Стратегия решения поставленных задач

Глава 2 Получение ингаляционных порошков

Для обеспечения высокого качества ингаляционных композиций необходимо учитывать множество факторов, как с точки зрения фармакологических характеристик и безопасности фармацевтической композиции, так и с точки зрения достижения аэродинамических параметров порошков для ингаляций, обеспечивающих эффективное извлечение дозы из дозирующего устройства, активируемого вдохом, и ее доставку в нижние отделы легких. Из литературных данных известно, что для эффективной доставки лекарственного вещества в глубокие отделы легких, порошок должен обладать узким гранулометрическим составом (1–5 мкм), низким влагосодержанием, хорошей сыпучестью и стабильностью при хранении. Высокий выход продукта также имеет большое значение с экономической точки зрения. Поэтому первостепенной задачей является оптимизация как состава фармацевтической композиции, так и технологических параметров ее производства.

В соответствии со стратегией решения поставленных задач диссертационной работы (рисунок 1.20 – задачи I и II) была проведена серия экспериментальных и аналитических исследований многокомпонентных порошков для ингаляций, результаты которых, включая результаты статистической обработки, приведены в главе 2.

2.1 Немодифицированная форма препарата

2.1.1 Оптимизация состава порошков плацебо и параметров распылительной сушки

Для приготовления порошков плацебо использовались следующие вещества-наполнители: маннитол (маннит), марка D(-)-маннит E421 (Merck, Россия); аминокислота L-лейцин (Suzhou Vitajoy Biotech Co., Ltd., Китай); Поливинилпирролидон – ПВП марка К-30 (NEO Chemical, Россия) [126].

Маннитол и ПВП К-30 выполняли функцию матрицеобразующих агентов. Изониазид (Amsal Chem Pvt., Ltd., Китай) и пиразинамид (Linaria Chemicals, Ltd., Таиланд) были использованы в качестве активных фармацевтических ингредиентов.

С целью повышения эффективности проведения экспериментальной работы и обеспечения достоверности результатов исследования были использованы методы планирования эксперимента. На первом этапе для оптимизации составов и технологических параметров нарабатывали плацебо в соответствии со сложным планом: полный факторный эксперимент, совмещенный с двумя латинскими квадратами (таблица 2.1). Для представления плана в упрощенном виде введены следующие обозначения: факторы, имеющие меньшее значение «-1», факторы, имеющие большее из значений обозначены «+1»[213].

Таблица 2.1 – Варьируемые параметры и диапазон их допустимых значений

№	Параметр	Диапазон значений			
		+1		-1	
X_1	Расход сушильного агента ($м^3$/ч)	37		32	
X_2	Расход сжатого воздуха на форсунку (л/ч)	600		470	
X_3	Температура сушильного агента на входе в камеру (°С)	180		150	
X_4	Производительность перистальтического насоса, (%)[1]	55		45	
Варьируемые компоненты составов					
X_5	Материал матрицы	A	B	C	D
		ПВП	Маннит	ПВП:Маннит = 1:3	ПВП:Маннит = 3:1
X_6	Концентрация L - лейцина, (%)	10	15	20	25
		10%	15%	20%	25%

[1]Составы используемых растворов различались, что, приводило к различиям в их плотности и вязкости. Поэтому для каждого эксперимента, расход жидкости, поступающий в сушильную установку, при заданной мощности на валу перистальтического насоса, измерялся индивидуально

Матрица планирования эксперимента представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Матрица планирования эксперимента

№	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6
1	-	-	-	-	A	10
2	+	-	-	-	B	15
3	-	+	-	-	C	20
4	+	+	-	-	D	25
5	-	-	+	-	B	25
6	+	-	+	-	A	20
7	-	+	+	-	D	15
8	+	+	+	-	C	10
9	-	-	-	+	C	15
10	+	-	-	+	D	10
11	-	+	-	+	A	25
12	+	+	-	+	B	20
13	-	-	+	+	D	20
14	+	-	+	+	C	25
15	-	+	+	+	B	10
16	+	+	+	+	A	15

Для приготовления растворов в мерный стакан отмеряли 219.3 г дистиллированной воды и поочередно добавляли необходимые навески лейцина, маннита, ПВП К-30 (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Состав растворов для получения порошков плацебо-композиций

№	ПВП, г	Маннит, г	Лейцин, г	$H_2O_{дист}$, г
1	12.6	0	1.4	219.3
2	0	11.9	2.1	219.3
3	2.8	8.4	2.8	219.3
4	7.9	2.6	3.5	219.3
5	0	10.5	3.5	219.3
6	11.2	0	2.8	219.3
7	8.9	3	2.1	219.3
8	3.2	9.5	1.4	219.3
9	3	8.9	2.1	219.3
10	9.5	3.2	1.4	219.3
11	10.5	0	3.5	219.3
12	0	11.2	2.8	219.3
13	8.4	2.8	2.8	219.3
14	2.6	7.9	3.5	219.3
15	0	12.6	1.4	219.3
16	11.9	0	2.1	219.3

Перемешивание осуществляли на магнитной мешалке до полного растворения компонентов. Полученный раствор сушили на распылительной сушилке *Mini Spray Dryer B-290.* Было проведено 16 экспериментов, при этом

эксперименты 8 и 9 были проведены в трех повторениях для оценки дисперсии воспроизводимости.

Результаты аналитических исследований образцов, проведенные непосредственно после их получения, представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Результаты аналитических исследований

№	Выход, (%)	Влагосодержание, (%)	Угол откоса, (°)	Насыпная плотность (г/см^3)	D_{10}, (мкм)	D_{50}, (мкм)	D_{90}, (мкм)
1	36.6	0.36	43	0.45	2.2	4.0	6.9
2	40.3	0.12	50	0.54	2.5	4.4	7.1
3	31.3	0.25	34	0.50	2.1	2.8	4.9
4	29.5	0.32	36	0.42	2.4	3.1	8.5
5	31.9	0.32	24	0.38	2.0	3.8	6.1
6	66.1	0.65	27	0.39	2.3	3.6	6.4
7	61.4	0.6	36	0.48	3.9	5.1	6.9
8	70.3	0.45	23	0.52	2.7	3.8	4.9
9	47.4	0.18	37	0.61	2.3	3.2	4.6
10	44.4	0.57	37	0.51	2.1	2.8	3.6
11	64.3	0.6	33	0.43	1.3	1.7	2.3
12	73.3	0.19	32	0.50	2.5	3.4	4.5
13	36.8	0.22	33	0.39	6.4	8.8	12.7
14	31.4	0.15	34	0.41	1.6	2.5	3.6
15	72.8	0.12	33	0.59	2.4	3.0	5.1
16	70.9	0.18	38	0.4	5.2	6.2	8.2

По результатам аналитических исследований установлено, что большинство порошков-плацебо имеют хорошие аэродинамические свойства. В экспериментах № 8,12,15 были получены наилучшие характеристики: выход продукта составил более 70%, порошки обладают низким остаточным влагосодержанием, частицы попадают в диапазон от 1 до 5 мкм.

На рисунке 2.1 приведены фотографии частиц образцов №2 и №10.

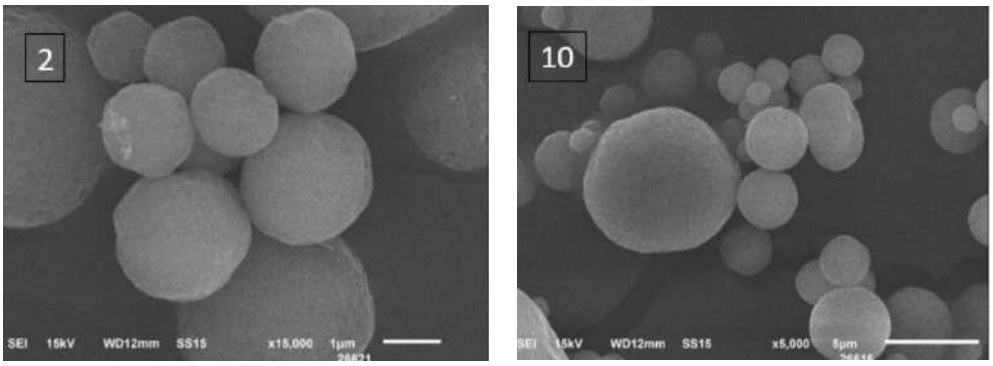


Рисунок 2.1 – Изображения частиц ингаляционного порошка образцов №2 и №10, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ)

Фотографии были получены методом СЭМ на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева. На представленных изображениях видно, что частицы имеют сферическую форму с гладкой поверхностью.

Для исследования влияния технологических параметров и состава композиции на свойства ингаляционных порошков была проведена статистическая обработка экспериментальных данных. Оценка значимости факторов, варьируемых как на двух, так и на четырех уровнях, проводилась с использованием многофакторного дисперсионного анализа и факторного анализа.

Влияние факторов, введенных в план на двух уровнях, оценивалось следующим образом. Главный эффект фактора x_i *(i = 1, 2,.., n-m)* определяли как разность между суммарными значениями откликов, полученными при верхнем (x_i') и нижнем (x_i^0) уровнях варьирования, отнесенную к общему числу экспериментов (N):

$$m_i = \frac{1}{N}\left[\sum y(x_1, \dots, x_i', \dots, x_{n-m}) - \sum y(x_1, \dots, x_i^0, \dots, x_{n-m})\right] \quad (2.1)$$

Для факторов, введенных в план на четырех уровнях, оценка эффектов проводилась индивидуально для каждого уровня. Эффект фактора x_j *(j = n – m +1,…,n)* на q-ом уровне определяли как среднее значение отклика, полученное в экспериментах для каждого уровня варьирования параметра:

$$x_j(q) = \frac{\sum y(x_1, \dots, x_j', \dots, x_n)}{l} \quad (2.2)$$

Эффекты, по которым делалась выборка: Y_1 – выход продукта; Y_2 – остаточная влажность; Y_3 – медианный диаметр; Y_4 – естественный угол откоса.

Результаты факторного анализа, показывающие влияние факторов проведения процесса на характеристики порошковой композиции представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Результаты факторного анализа

Параметры	Обозначения	Уровни варьирования		Выход продукта	Влагосодержание	Медианный диаметр D_{50}	Угол откоса
		+1	-1	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4
Расход сушильного агента, %	X_1	95	80	+2.13	-0.001	-0.17	+0.25
Расход сжатого воздуха на форсунку, мм.возд.ст.	X_2	50	40	+8.06	+0.01	-0.23	-1.25
Температура сушильного агента на входе в камеру, °С	X_3	180	150	+4.00	+0.01	+0.67	-3.38
Производительность перистальтического насоса, %	X_4	55	45	+5.21	-0.05	+0.11	+0.25
Варьируемые компоненты составов							
Материал матрицы	X_5	ПВП	A	59.45	0.45	3.95	35.25
		Маннит	B	54.5	0.19	3.51	34.75
		ПВП : Маннит = 1:3	C	42.57	0.26	3.08	32
		ПВП : Маннит = 3:1	D	42.97	0.43	4.95	35.5
Концентрация L – лейцина, %	X_6		10	53.46	0.38	3.42	34
			15	54.98	0.27	4.72	40.25
			20	51.80	0.33	4.63	31.5
			25	39.25	0.35	2.71	31.75

Для оценки воспроизводимости экспериментальных данных проводили расчет среднего значения отклика и дисперсии воспроизводимости по результатам параллельных экспериментов. Дисперсию воспроизводимости рассчитывали по формуле:

$$S^2_{\text{воспр}} = \frac{\sum_{u=1}^{m}(y_u - \bar{y})^2}{m-1} \quad (2.3)$$

где $\bar{y}$ – среднее значение отклика:

$$\bar{y} = \frac{\sum_{u=1}^{m} y_u}{m} \quad (2.4)$$

При одинаковом значении параллельных измерений для всех образцов общую дисперсию воспроизводимости определяли как среднее значение частных дисперсий:

$$S^2_{\text{воспр}} = \frac{\sum_{i=1}^{n} {S_i}^2}{n} \quad (2.5)$$

где S_i^2 – частная дисперсия для каждой пробы:

$$S_i^2 = \frac{1}{m-1}\left[\sum_{u=1}^{m} y_u^2 - \frac{\left(\sum_{u=1}^{mi} y_u\right)^2}{m_i}\right] \quad (2.6)$$

Число степеней свободы *($f_{воспр}$)* для общей дисперсии воспроизводимости рассчитывали:

$$f_{\text{воспр}} = n(m-1) \quad (2.7)$$

Ошибка метода определялась по уравнению:

$$S_{\text{воспр}} = \sqrt{S^2_{\text{воспр}}} \quad (2.8)$$

Полученные значения приведены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Определение дисперсии воспроизводимости по параллельным опытам

Номер опыта	Выход продукта		Влагосодержание		Медианный диаметр D_{50}		Угол откоса	
	№ 8	№ 9	№ 8	№ 9	№ 8	№ 9	№ 8	№ 9
1	70.28	47.36	0.45	0.18	3.64	3.26	23	37
2	72.12	45.64	0.44	0.18	3.68	3.35	25	36
3	71.56	46.71	0.43	0.17	3.55	3.56	27	37
$\sum_{u=1}^{mi} y_u$	183.96	139.71	1.32	0.53	10.86	10.16	75	110

Продолжение таблицы 2.6

$\sum y_u^2$	11282.6	6504.53	0.581	0.09	39.34	34.47	1883	4034
m_i	3	3	3	3	3	3	3	3
S_i^2	0.89	0.75	0	0	0,01	0,02	4	0,33
f_i	2	2	2	2	2	2	2	2
$f_{\text{воспр}}$	4		4		4		4	
$\sqrt{S^2_{\text{воспр}}}$	0.81		0.0001		0.015		2.167	

Для оценки статистической значимости эффектов факторов X_1-X_6 применялся t-критерий Стьюдента, рассчитываемый по формуле:

$$t_j = \frac{|b_j|}{S_{b_j}} \tag{2.9}$$

где b_j – эффект j-го фактора; S_{b_j} – стандартная ошибка j-го эффекта.

Стандартную ошибку эффекта определяли:

$$S_{b_j} = \sqrt{\frac{S^2_{\text{воспр}}}{N}} \tag{2.10}$$

где $S^2_{\text{воспр}}$– дисперсия воспроизводимости; N – общее количество экспериментов.

Эффект фактора считали статистически значимым в случае, если рассчитанное значение t_j превышало табличное значение критерия Стьюдента для заданного числа степеней свободы $f = f_{\text{воспр}}$ и уровня значимости p.

Для оценки статистической значимости различий между эффектами уровней факторов, введенных в план на более чем двух уровнях, использовали множественный ранговый критерий Дункана. Средние значения откликов предварительно ранжировали в порядке возрастания, после чего рассчитывали ошибку среднего значения:

$$s_{\bar{y}_i} = \sqrt{\frac{s^2_{\text{воспр}}}{n}}, \text{где } j = 1,2,\ldots,k \tag{2.11}$$

Далее с использованием табличных значений критерия Дункана, определяли наименьшие значимые ранги и проводили последовательное

сравнение средних значений откликов для выявления статистически значимых различий между уровнями исследуемых факторов.

В таблице 2.7 представлены результаты расчета оценки статистической значимости факторов, введенных в план на двух уровнях.

Таблица 2.7 – Оценка значимости факторов, введенных на 2-х уровнях

Характеристика продукта	Ошибка	Значения критерия Стьюдента	
		Расчетные	Табличные
Выход продукта	$S_{bj} = \sqrt{\frac{0.82}{16}} = 0.23$	$t_1 = 9.42$ $t_2 = 35.65$ $t_3 = 17.69$ $t_4 = 23.04$	$t_{0.05}(4) = 2.78$
Влагосодержание	$S_{bj} = \sqrt{\frac{0.0001}{16}} = 0.002$	$t_1 = 0.61$ $t_2 = 4.29$ $t_3 = 3.06$ $t_4 = 26.33$	$t_{0.05}(4) = 2.78$
Медианный размер	$S_{bj} = \sqrt{\frac{0.015}{16}} = 0.03$	$t_1 = 5.55$ $t_2 = 7.5$ $t_3 = 22.23$ $t_4 = 3.55$	$t_{0.05}(4) = 2.78$
Угол откоса	$S_{bj} = \sqrt{\frac{2.167}{16}} = 0.37$	$t_1 = 0.68$ $t_2 = 3.4$ $t_3 = 9.17$ $t_4 = 0.68$	$t_{0.05}(4) = 2.78$

Анализ полученных значений позволяет сделать следующие выводы:

− *На выход продукта* влияют все факторы данного исследования, однако наиболее существенное влияние оказывают расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, и производительность перистальтического насоса. Поэтому оптимальные параметры: расход сушильного агента 95%; расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, 50 мм.возд.ст.; температура сушильного агента на входе в камеру 180℃; производительность перистальтического насоса на сушку 55 %.

− Так как значение t-критерия расхода сушильного агента меньше табличного, то данный параметр *на остаточное влагосодержание* получаемого образца влияния не оказывает. Факторы X_2, X_3 и X_4 оказывают существенное влияние на влагосодержание. Наименьшее влияние при этом оказывает температура сушильного агента на входе в камеру, а наибольшее – производительность перистальтического насоса. Исходя из результатов анализа, для достижения оптимального значения влагосодержания необходимо выбирать параметры: расход сжатого воздуха на форсунку 40 мм.возд.ст.; температуру сушильного агента на входе в камеру 150℃; производительность перистальтического насоса 55 %.

− *На медианный диаметр* D_{50} влияют все факторы, т.к. все значения t – критериев больше табличного. Наибольшее влияние при этом оказывает температура сушильного агента на входе в камеру, наименьшее – производительность перистальтического насоса. Оптимальные параметры для сушки: расход сушильного агента 95%; расход сжатого воздуха 50 мм.возд.ст.; температура сушильного агента на входе в камеру 150℃; производительность перистальтического насоса 45 %.

− *На угол естественного откоса* ингаляционной композиции расход сушильного агента и производительность перистальтического насоса влияния не оказывают, значения t критериев меньше табличного. Факторы X_2 и X_3 оказывают существенное влияние на угол откоса. Наименьшее влияние оказывает расход сжатого воздуха на форсунку, а наибольшее – температура сушильного агента на входе в камеру. Следовательно, для получения хороших аэродинамических характеристик, необходимо использовать параметры: расход сжатого воздуха 50 мм.возд.ст.; температура сушильного агента на входе в камеру 180℃.

Повышение температуры сушильного агента на входе в камеру и расхода раствора, подаваемого на сушку, способствует увеличению выхода продукта, однако для получения оптимального медианного диаметра частиц значения данных параметров, напротив, необходимо снижать. В связи с этим,

при оптимизации состава ингаляционной композиции необходимо учитывать комплексное влияние исследуемых факторов, поскольку улучшение одной характеристики может сопровождаться ухудшением другой.

Критерий Дункана был использован для оценки значимости факторов X_5 (состав твердого) и X_6 (концентрация L-лейцина в массе твердого), введенных в план на четырех уровнях. В таблице 2.8 приведены результаты расчетов оценки значимости факторов, введенных в план на 4-х уровнях, значимые эффекты факторов представлены в таблице 2.9.

1. Влияние на *выход продукта*:

- Материал матрицы (расшифровка A, B, C, D в таблице 2.1)

(A)-(C) = 16.88 >1.82 – различие значимое

(A)-(D) = 16.47 >1.81 – различие значимое

(A)-(B) = 4.95 >1.8 – различие значимое

(B)-(C) = 11.93 >1.81– различие значимое

(B)-(D) = 11.53> 1.8 – различие значимое

(D)-(C) = 0.40 < 1.8 – различие незначимое

- концентрация L-лейцина

(15)-(25) = 15.73 >1.82 – различие значимое

(15)-(20) = 3.18 >1.81 – различие значимое

(15)-(10) = 1.53 <1.8 – различие незначимое

(10)-(25) = 14.2 >1.81– различие значимое

(10)-(20) = 1.65 <1.8 – различие незначимое

(20)-(25) = 12.55 > 1.8 – различие значимое

Представленные данные свидетельствуют о том, что состав материала матрицы (X_5) и концентрация L-лейцина (X_6) оказывают существенное влияние на выход продукта.

2. Влияние на *остаточное влагосодержание* образца:

- Материал матрицы

(A)-(B) = 0.26 >0.02– различие значимое

(A)-(C) = 0.19 >0.02 – различие значимое

(A)-(D) = 0.02 >0.02 – различие значимое

(D)-(B) = 0.24 >0.02 – различие значимое

(D)-(C) = 0.17 > 0.02 – различие значимое

(C)-(B) = 0.07 >0.02 – различие значимое

- концентрация L-лейцина

(10)-(15) = 0.11 > 0.02 – различие значимое

(10)-(20) = 0.05 > 0.02 – различие значимое

(10)-(25) = 0.03 > 0.02 – различие значимое

(25)-(15) = 0.08 > 0.02 – различие значимое

(25)-(20) = 0.02 > 0.02 – различие значимое

(20)-(15) = 0.06 > 0.02 – различие значимое

Полученные результаты указывают на то, что состав материала матрицы (X_5) и концентрация L-лейцина (X_6) оказывают значимое влияние на остаточное влагосодержание образца.

3. Влияние на *медианный диаметр (D_{50})*:

- Материал матрицы

(D)-(C) = 1.87 >0.24 – различие значимое

(D)-(B) = 1.45 >0.24 – различие значимое

(D)-(A) = 1.01 >0.24 – различие значимое

(A)-(C) = 0.87 >0.24 – различие значимое

(A)-(B) = 0.44 > 0.24 – различие значимое

(B)-(C) = 0.43 >0.24 – различие значимое

- концентрация L-лейцина

(15)-(25) = 2.01 > 0.24 – различие значимое

(15)-(10) = 1.3 > 0.24 – различие значимое

(15)-(20) = 0.09 < 0.24 – различие незначимое

(20)-(25) = 1.92 > 0.24– различие значимое

(20)-(10) = 1.21 > 0.24 – различие значимое

(10)-(25) = 0.71 > 0.24 – различие значимое

Полученные данные позволяют заключить, что оба фактора оказывают существенное влияние на медианный диаметр микрочастиц.

4. Влияние на *угол откоса*:

- Материал матрицы

(D)-(C) = 3.5 > 2.96 – различие значимое

(D)-(B) = 0.75 < 2.95 – различие незначимое

(D)-(A) = 0.25 < 2.93 – различие незначимое

(A)-(C) = 3.25 >2.95 – различие значимое

(A)-(B) = 0.5 < 2.93 – различие незначимое

(B)-(C) = 2.75 < 2.93 – различие незначимое

- концентрация L-лейцина

(15)-(20) = 8.75 > 2.96– различие значимое

(15)-(25) = 8.5 > 2.95– различие значимое

(15)-(10) = 6.25 > 2.93– различие значимое

(10)-(20) = 2.5 < 2.95– различие незначимое

(10)-(25) = 2.25 < 2.93 – различие незначимое

(25)-(20) = 0.25 < 2.93– различие незначимое

Результаты свидетельствуют о незначительном влиянии состава материала матрицы и концентрации лейцина на угол откоса.

Таким образом, для получения высокого выхода продукта и формирования частиц с минимальным медианным диаметром расход сушильного агента должен составлять 95%. Повышение расхода сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, до 50 мм.возд.ст. способствует повышению выхода продукта, уменьшению медианного диаметра частиц и угла естественного откоса, при этом для достижения низкого остаточного влагосодержания расход, напротив, нужно снижать до 40 мм.возд.ст. Установлено, что температура сушильного агента на входе в камеру 150°C обеспечивает получение частиц с меньшим медианным диаметром и низким остаточным влагосодержанием, тогда как повышение температуры до 180°C способствует увеличению выхода продукта и уменьшению угла откоса. Для

формирования частиц с минимальным медианным диаметром производительность перистальтического насоса должна составлять 45 %, в то время как высокий выход продукта и низкое остаточное влагосодержание достигаются при расходе 55 %.

Результаты, полученные с использованием критерия Дункана, показали, что состав материала матрицы и концентрация L-лейцина оказывают статистически значимое влияние на выход продукта, остаточное влагосодержание и медианный диаметр частиц. Использование ПВП обеспечивает более высокий выход продукта, маннит способствует снижению остаточного влагосодержания, тогда как матрица ПВП:Маннит=1:3 обеспечивает наименьший медианный диаметр и угол естественного откоса. Для концентрации L-лейцина также не выявлено единого уровня, оптимального для всех характеристик: 15% способствует повышению выхода и снижению влагосодержания, тогда как 25% обеспечивает минимальный медианный диаметр частиц.

Выявленный противоречивый характер влияния технологических параметров на характеристики продукта обусловливает необходимость применения методов многокритериальной оптимизации.

Таблица 2.8 – Оценка значимости факторов, введенных на 4-х уровнях

Нормированная ошибка	Фактор	Средние результаты в порядке возрастания		Значения рангов				Наименьшие значимые ранги $r \cdot S_{\bar{y}}$		
1	2	3		4				5		
$S_{\bar{y}} = \sqrt{\frac{0.82}{4}} = 0.45$	X_5	C	42.57	p	2	3	4	1.80	1.81	1.82
		D	42.97							
		B	54.5	r	3.98	4.01	4.02			
		A	59.45							
	X_6	25	39.25	p	2	3	4	1.80	1.81	1.82
		20	51.8							
		10	53.46	r	3.98	4.01	4.02			
		15	54.98							
$S_{\bar{y}} = \sqrt{\frac{0.0001 - 05}{4}} = 0.004$	X_5	B	0.19	p	2	3	4	0.02	0.02	0.02
		C	0.26							
		D	0.43	r	3.98	4.01	4.02			
		A	0.45							
	X_6	15	0.27	p	2	3	4	0.02	0.02	0.02
		20	0.33							
		25	0.35	r	3.98	4.01	4.02			
		10	0.38							

Продолжение таблицы 2.8

Нормированная ошибка	Фактор	Средние результаты в порядке возрастания		Значения рангов				Наименьшие значимые ранги $r * S_{\bar{y}}$		
1	2	3		4				5		
$S_{\bar{y}} = \sqrt{\frac{0.015}{4}} = 0.06$	X_5	C	3.08	p	2	3	4	0.24	0.24	0.24
		B	3.5							
		A	3.94	r	3.98	4.01	4.02			
		D	4.95							
	X_6	25	2.71	p	2	3	4	0.24	0.24	0.24
		10	3.42							
		20	4.63	r	3.98	4.01	4.02			
		15	4.72							
$S_{\bar{y}} = \sqrt{\frac{2.167}{4}} = 0.74$	X_5	C	32	p	2	3	4	2.93	2.95	2.96
		B	34.75							
		A	35.25	r	3.98	4.01	4.02			
		D	35.5							
	X_6	20	31.5	p	2	3	4	2.93	2.95	2.96
		25	31.75							
		10	34	r	3.98	4.01	4.02			
		15	40.25							

Таблица 2.9 – Значимые эффекты факторов

Параметры	Выход продукта		Влагосодержание		Медианный диаметр, D_{50}		Угол откоса
	Y_1		Y_2		Y_3		Y_4
Расход сушильного агента, %	+2.13	↑	-0.001		-0.17	↑	+0.25
Расход сжатого воздуха на форсунку, мм.возд.ст.	+8.06	↑	+0.01	↓	-0.23	↑	-1.25 ↑
Температура сушильного агента на входе в камеру, °С	+4.00	↑	+0.01	↓	+0.67	↓	-3.38 ↑
Производительность перистальтического насоса, %	+5.21	↑	-0.05	↑	+0.11	↓	+0.25
Варьируемые компоненты составов							
Материал матрицы	59.45	! ●	0.45	! ●	3.95	! ●	35.25
	54.5		0.19		3.51		34.75
	42.57		0.26		3.08		32
	42.97		0.43		4.95		35.5
Концентрация L – лейцина, %	53.46	! ●	0.38	! ●	3.42	! ●	34
	54.98		0.27		4.72		40.25
	51.80		0.33		4.63		31.5
	39.25		0.35		2.71		31.75

Для приведения многокритериальной задачи к однокритериальной был использован метод утопической точки, основанный на свертке критериев.

На первом этапе проводили нормализацию исследуемых критериев:

$$f_j^{\text{норм}} = \frac{f_j}{optf_j}, \qquad j = 1, 2, \dots, 9 \tag{2.12}$$

где $f_j^{\text{норм}}$– нормализованное значение критерия; f_j – фактическое значение критерия; $optf_j$ – оптимальное значение критерия.

Далее определяли вектор утопической точки, соответствующий совокупности оптимальных значений всех критериев:

$$F^* = (f_1^*, f_2^*, \dots, f_m^*), \qquad m = 1, 2, \dots, 5, \qquad f_j^* = optf_j^{\text{норм}} \tag{2.13}$$

где F^* – вектор утопической точки; f_j^* – нормализованное оптимальное значение критерия.

Для каждого экспериментального варианта рассчитывали расстояние до утопической точки, характеризующее степень отклонения от оптимального решения:

$$d_j = \sqrt{\sum (f_m^* - f_m^{\text{норм}})^2} \tag{2.14}$$

Результаты расчетов, полученные в соответствии с описанным алгоритмом, представлены в таблице 2.10. Наименьшее расстояние до утопической точки показали образцы порошка №6, №8, №12 и №15.

При выборе оптимальных параметров учитывали знак эффекта фактора: при отрицательном значении фактора выбирается максимальное значение параметра, при положительном знаке эффекта – минимальное значение параметра.

Результаты оценки значимости факторов представлены в таблице 2.11.

Таблица 2.10 – Расчеты по алгоритму для метода утопической точки

№	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	Y_1	Y_3	Y_4	$f_1^{норм}$	$f_3^{норм}$	$f_4^{норм}$	d_j
1	-	-	-	-	a	10	36.57	4.179	43	0.499	1.393	1.870	1.072
2	+	-	-	-	b	15	40.29	4.254	50	0.550	1.418	2.174	1.320
3	-	+	-	-	c	20	31.28	2.849	34	0.427	0.950	1.478	0.749
4	+	+	-	-	d	25	29.5	3.144	36	0.403	1.048	1.565	0.823
5	-	-	+	-	b	25	31.857	3.376	24	0.435	1.125	1.043	0.578
6	+	-	+	-	a	20	66.07	3.572	27	0.902	1.191	1.174	0.266
7	-	+	+	-	d	15	61.428	5.097	36	0.838	1.699	1.565	0.902
8	+	+	+	-	c	10	60.283	3.639	23	0.823	1.213	1.000	0.266
9	-	-	-	+	c	15	47.357	3.256	37	0.646	1.085	1.609	0.708
10	+	-	-	+	d	10	44.397	2.812	37	0.606	0.937	1.609	0.729
11	-	+	-	+	a	25	64.285	1.75	33	0.877	0.583	1.435	0.625
12	+	+	-	+	b	20	73.285	3.352	32	1.000	1.117	1.391	0.405
13	-	-	+	+	d	20	36.571	8.76	33	0.499	2.920	1.435	2.018
14	+	-	+	+	c	25	31.357	2.572	34	0.428	0.857	1.478	0.762
15	-	+	+	+	b	10	72.571	3.044	33	0.990	1.015	1.435	0.435
16	+	+	+	+	a	15	70.857	6.282	38	0.967	2.094	1.652	1.262

Y_1 – выход продукта; Y_3 – медианный диаметр; Y_4 – угол откоса

Таблица 2.11 – Результаты оценки значимости факторов

Параметры	Обозначения	Уровни факторов		Эффект фактора
		+1	-1	d_j
Расход сушильного агента, %	X_1	95	80	-0.078
Расход сжатого воздуха на форсунку, мм.возд.ст.	X_2	50	40	-0.124
Температура сушильного агента на входе в камеру, °С	X_3	180	150	0.004
Производительность перистальтического насоса, %	X_4	55	45	0.060
Варьируемые компоненты составов				
Материал матрицы	X_5	ПВП	A	0.806
		Маннит	B	0.684
		ПВП : Маннит = 0.25:0.75	C	0.621
		ПВП : Маннит = 0.75:0.25	D	1.118
Концентрация L-лейцина, %	X_6	10		0.626
		15		1.048
		20		0.859
		25		0.697

Оптимальные условия, найденные методом утопической точки, следующие: X_1 – расход сушильного агента 95%; X_2 – расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку 50 мм.возд.ст.; X_3 – температура сушильного агента на входе в камеру 150℃; X_4 – производительность перистальтического насоса 45 %; X_5 – материал матрицы = C (ПВП:D-Маннит = 0.25:0.75); X_6 – концентрация лейцина – 10 %.

Такая комбинация факторов отсутствует в плане исследований, поэтому результаты требуют экспериментального подтверждения.

2.1.2 Исследование стабильности порошков-плацебо в условиях ускоренного хранения

Оптимальные условия были выбраны по результатам анализа плацебо-композиций непосредственно после их получения. Дополнительно были

проведены исследования стабильности образцов-плацебо в стрессовых условиях в течение 2 недель и 6 месяцев, при температуре 40 °С и относительной влажности воздуха 70 %. Результаты аналитических исследований представлены в таблице 2.12 и таблице 2.13.

Таблица 2.12 – Анализ ингаляционных композиций после 2 нед. хранения в стрессовых условиях

№	Остаточное влагосодержание, (%)	D_{10}, (мкм)	D_{50}, (мкм)	D_{90}, (мкм)	Угол откоса, (°)
1	-	-	-	-	-
2	0.38	3.8	5.59	8.1	38
3	0.33	4.3	5.9	8.7	34
4	1.15	2.9	4.9	7.1	23
5	0.28	4.0	5.7	8.5	28
6	0.95	4.1	6.0	8.6	39
7	-	-	-	-	-
8	0.6	3.6	5.8	8.6	27
9	0.64	4.5	6.4	9.2	37
10	1.27	3.6	6.3	8.6	32
11	1.38	4.1	5.9	8.0	30
12	0.23	3.5	5.3	7.8	30
13	1.1	2.4	3.6	5.7	27
14	0.34	3.2	5.0	6.7	37
15	0.42	3.4	4.95	7.6	34
16	1.02	5.0	7.28	10.0	32

Таблица 2.13 – Анализ ингаляционных композиций после 6 мес. хранения в стрессовых условиях

№	Остаточное влагосодержание, (%)	D_{10}, (мкм)	D_{50}, (мкм)	D_{90}, (мкм)	Угол откоса, (°)
1	-	-	-	-	-
2	0.41	2.50	4.30	7.80	50
3	0.63	3.30	5.60	7.90	35
4	-	-	-	-	-
5	0.32	6.60	9.30	13.00	36
6	2.25	4.00	6.10	9.30	40
7	-	-	-	-	-
8	0.95	2.90	4.10	7.40	39
9	0.81	2.70	3.40	8.90	51
10	-	-	-	-	-
11	2.08	6.20	9.90	14.70	47
12	0.3	4.20	5.20	5.80	32
13	1.4	6.40	10.00	17.30	38
14	0.54	6.70	10.00	16.50	41
15	0.41	4.40	6.50	9.30	35
16	2.32	7.30	11.20	17.50	45

Образцы порошков №№ 1 и 7 частично слиплись после 14 дней хранения в стрессовых условиях, а образцы №№ 1,4,7 и 10 – слиплись полностью спустя 6 месяцев хранения, что не позволило провести дальнейшие исследования данных композиций. Все остальные образцы сохранили удовлетворительную сыпучесть и характеризовались небольшим углом естественного откоса.

Представленные результаты исследований говорят о том, что не все порошки будут сохранять свои характеристики при хранении, что отразится на дозировании композиции и респирабельной фракции частиц, доставляемой в дыхательные пути. Ингаляционная композиция № 12 показала наилучшие характеристики. Условия ее наработки были дополнительно рекомендованы для получения образцов порошков для ингаляций с изониазидом и пиразинамидом.

2.1.3 Получение образцов немодифицированной формы препарата с АФИ и их анализ

Для получения растворов с активным фармацевтическим ингредиентом были использованы параметры эксперимента № 12 (таблица 2.3) и параметры, которые получили по методу утопической точки. С этими двумя наборами параметров были наработаны образцы, содержащие только изониазид (таблица 2.14, эксперименты № 1, 2; $m_{изн}$=0.5 г) и образцы, содержащие изониазид и пиразинамид (таблица 2.14, эксперименты № 3, 4; $m_{изн}$=0.5 г, $m_{пзн}$=1.5 г).

Таблица 2.14 – Состав растворов

№	ПВП, г	Маннит, г	Лейцин, г	$H_2O_{дист}$, г
1, 3	0	5.6	1.4	109.65
2, 4	1.6	4.75	0.7	109.65

Параметры проведения процесса распылительной сушки приведены в таблице 2.15.

Таблица 2.15 – Параметры экспериментальных исследований

№	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6
1, 3	37	600	150	55	B	20
2, 4	37	600	150	45	C	10

Примечание: X_1 – расход сушильного агента ($м^3$/ч); X_2 – расход сжатого воздуха на форсунку (л/ч); X_3 – температура сушильного агента на входе в камеру (°C); X_4 – производительность перистальтического насоса (%); X_5 – материал матрицы; X_6 – концентрация лейцина; B – D-Маннит; C – ПВП : Маннит = 1:3.

В таблице 2.16 представлены результаты аналитических исследований полученных ингаляционных композиций.

Таблица 2.16 – Анализ полученных порошков с АФИ

№	Выход, (%)	Влагосодержание, (%)	Угол откоса, (°)	Насыпная плотность, (г/мл)	D_{10}, (мкм)	D_{50}, (мкм)	D_{90}, (мкм)
1	68	3.8	16	0.3	2.50	3.70	4.80
2	70	3.6	19	0.4	2.30	2.80	3.90
3	69	3.3	16	0.3	2.50	3.30	4.20
4	70	3.6	18	0.4	2.00	2.50	3.30

Согласно полученным результатам, во всех проведенных экспериментах был достигнут высокий выход продукта (более 68%). Все порошки обладают высокой текучестью, небольшим углом откоса, низкой насыпной плотностью, с узким распределением частиц по размерам.

При исследовании порошков для ингаляций на стабильность в стрессовых условиях (T = 40 °C; W = 70 %) в течение 2 недель и 6 месяцев было установлено, что характеристики значимо не изменились (таблица 2.17 и таблица 2.18).

Таблица 2.17 – Анализ образцов с АФИ после 2 нед. хранения ингаляционных композиций в стрессовых условиях

№	Влагосодержание, (%)	Угол откоса, (°)	D_{10}, (мкм)	D_{50}, (мкм)	D_{90}, (мкм)
1	4.0	18	3.2	4.2	5.9
2	3.9	20	3.0	3.5	4.3
3	3.6	21	2.9	4.2	4.5
4	3.9	20	2.5	3.7	4.9

Таблица 2.18 – Анализ образцов с АФИ после 6 мес. хранения ингаляционных композиций в стрессовых условиях

№	Влагосодержание, (%)	Угол откоса, (°)	D_{10}, (мкм)	D_{50}, (мкм)	D_{90}, (мкм)
1	4.1	21	3.60	4.60	5.50
2	4.5	20	3.50	5.10	5.60
3	4.3	22	3.10	4.50	5.30
4	4.1	23	2.90	4.90	5.20

Таким образом, найденные оптимальные условия обеспечивают достижение заявленного результата.

Для исследования профиля высвобождения изониазида был использован трансдермальный диффузионный тестер DHC-6T (*Приложение 1)*. Было проведено пять независимых экспериментов для каждого образца, по методике, описанной в *Приложении 1*. Для построения калибровки был использован метод Фирордта (*Приложение 1*). На рисунках 2.2–2.5 приведены результирующие кривые высвобождения и проницаемости активных фармацевтических ингредиентов через мембрану.

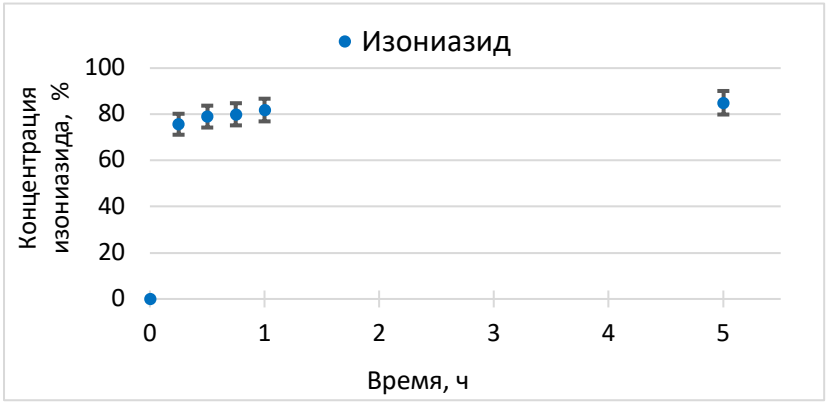


Рисунок 2.2 – Профиль высвобождения и проницаемости АФИ (образец № 1)

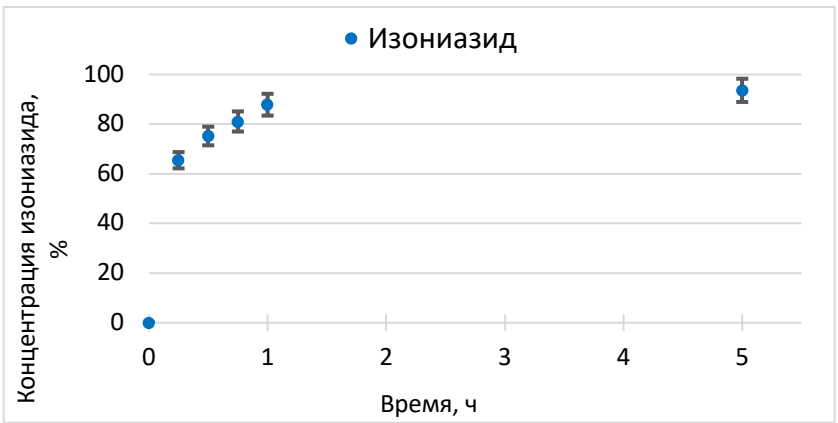


Рисунок 2.3 – Профиль высвобождения и проницаемости АФИ (образец № 2)

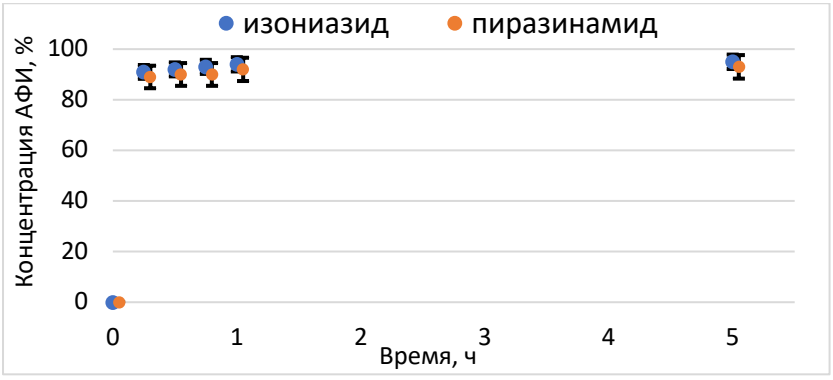


Рисунок 2.4 – Профиль высвобождения и проницаемости АФИ (образец №3)

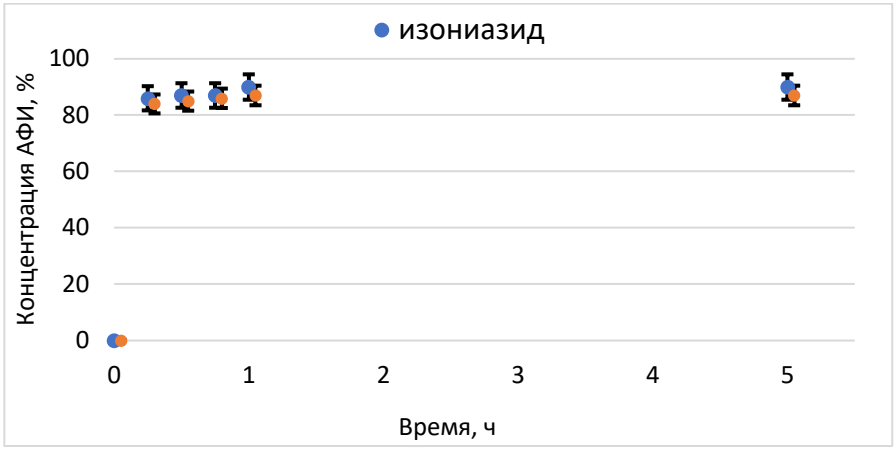


Рисунок 2.5 – Профиль высвобождения и проницаемости АФИ (образец № 4)

Было установлено, что в течение 15–30 минут через мембрану переходит 80–90 % антибиотиков от дозы, после чего кривая выходит на плато.

2.2 Пролонгированная форма препарата

2.2.1 Оптимизация состава и технологических параметров для пролонгированной формы

Для получения пролонгированной формы порошков для ингаляций были использованы биодеградируемые и биосовместимые полимеры: полимолочная-со-гликолевая кислота (ПМГК), поликапролактон (ПКЛ), полимолочная кислота (ПМК). Карбонат аммония был использован в качестве порогена. Для водной фазы вторичной эмульсии применялся раствор поливинилового спирта (ПВС). В качестве АФИ выбран изониазид.

Получение порошковой ингаляционной композиции осуществлялось в два этапа: на первом этапе формировалась двойная эмульсия, которую высушивали распылением на втором этапе. Схема процесса представлена на рисунке 2.6.

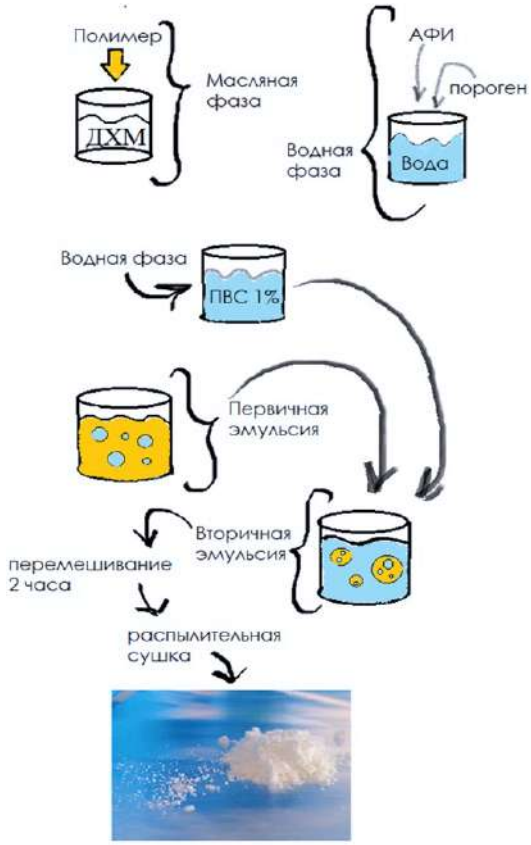


Рисунок 2.6 – Схема получения пролонгированной формы препарата

Для водной фазы первичной эмульсии готовили раствор порогена – карбоната аммония. Карбонат аммония неустойчив уже при комнатной температуре, поэтому приготовление раствора проводили на ледяной бане. В раствор вводили АФИ. Масляную фазу для первичной эмульсии готовили растворением необходимого количества полимера в хлористом метилене. 1 масс. % раствор поливинилового спирта для водной фазы вторичной эмульсии готовили заранее, т.к. данному полимеру необходимо время для растворения. Компоненты раствора ПВС перемешивали на магнитной мешалке при температуре 50 °С до формирования прозрачной жидкости.

После приготовления растворов приступали к формированию первичной эмульсии. В объем масляной фазы тонкой струйкой вливали

водную фазу, содержащую пороген и АФИ. Далее первичную эмульсию обрабатывали ультразвуковым гомогенизатором на ледяной бане.

Для получения вторичной эмульсии использовали гомогенизатор типа «ротор-статор» (*Приложение 1*). Во время гомогенизации в стакан с 1% – раствором ПВС тонкой струйкой вливали первичную эмульсию. Приготовление вторичной эмульсии также проводили на ледяной бане.

Емкость со сформированной двойной эмульсией ставили на магнитную мешалку и оставляли на 2 часа для испарения легколетучего растворителя (дихлорметана). В результате его испарения происходило отвердевание капель и формирование суспензии, которую сушили распылением на лабораторной установке *BÜCHI Mini Spray Dryer B-290* [214].

Был использован подход, аналогичный наработке немодифицированной формы: сложный план, включающий дробный факторный эксперимент, совмещенный с двумя латинскими квадратами (таблица 2.19).

Таблица 2.19 – Варьируемые параметры и диапазон их допустимых значений

Параметры	Обозначение	Уровни варьирования			
		+1		-1	
Отношение W_1/о (масс/масс)	X_1	1/5		1/10	
Время обработки первичной эмульсии УЗ (с)	X_2	60		30	
Интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии (об/мин)	X_3	6000		3000	
Длительность вторичной гомогенизации (с)	X_4	60		30	
Температура сушильного агента на входе в камеру (С°)	X_5	180		150	
Расход сжатого воздуха на форсунку (л/ч)	X_6	600		470	
Варьируемые компоненты составов					
Концентрация порообразователя (%)	X_7	1	2	3	4
		0.5	1	1.5	2
Состав матрицы	X_8	A	B	C	D
		ПМК	ПМГК	ПКЛ	ПКЛ:ПМК

В таблице 2.20 приведена матрица планирования эксперимента. Было проведено 16 экспериментов. Количественный состав исходных суспензий представлен в таблице 2.21.

Для всех полученных образцов были проведены аналитические и микроскопические исследования. Исследования образцов проводились непосредственно после наработки, спустя 2 недели и 6 месяцев хранения при температуре 40 ℃ и влажности 70 %.

Таблица 2.20 – Матрица планирования эксперимента

	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8
1	+	-	-	-	-	+	1	A
2	-	-	-	-	+	-	2	B
3	+	+	-	-	+	-	3	C
4	-	+	-	-	-	+	4	D
5	+	-	+	-	+	+	2	D
6	-	-	+	-	-	-	1	C
7	+	+	+	-	-	-	4	B
8	-	+	+	-	+	+	3	A
9	+	-	-	+	-	+	3	B
10	-	-	-	+	+	-	4	A
11	+	+	-	+	+	-	1	D
12	-	+	-	+	-	+	2	C
13	+	-	+	+	+	+	4	C
14	-	-	+	+	-	-	3	D
15	+	+	+	+	-	-	2	A
16	-	+	+	+	+	+	1	B

Таблица 2.21 – Состав суспензий для получения пролонгированной формы препарата

№	АФИ	Пороген	Вода	Полимер	ДХМ	Вода	ПВС
1	0.28	0.02	3.98	0.8	19.2	99	1
2	0.28	0.02	2.16	0.87	20.95	99	1
3	0.28	0.06	3.94	0.8	19.2	99	1
4	0.28	0.04	2.14	0.87	20.95	99	1
5	0.28	0.04	3.96	0.8	19.2	99	1
6	0.28	0.01	2.17	0.87	20.95	99	1
7	0.28	0.08	3.92	0.8	19.2	99	1
8	0.28	0.03	2.15	0.87	20.95	99	1
9	0.28	0.06	3.94	0.8	19.2	99	1
10	0.28	0.04	2.14	0.87	20.95	99	1
11	0.28	0.02	3.98	0.8	19.2	99	1
12	0.28	0.02	2.16	0.87	20.95	99	1
13	0.28	0.08	3.92	0.8	19.2	99	1
14	0.28	0.03	2.15	0.87	20.95	99	1
15	0.28	0.04	3.96	0.8	19.2	99	1
16	0.28	0.01	2.17	0.87	20.95	99	1

В таблице 2.22 приведены результаты аналитических исследований образцов, полученные непосредственно после завершения процесса распылительной сушки.

Таблица 2.22 – Результаты аналитических исследований порошковых композиций

№	Выход продукта %	Остаточное влагосодержание, %	Угол откоса, °	Насып. плотность, г/см^3	D_{10}, мкм	D_{50}, мкм	D_{90}, мкм
1	26.4	4.6	38	0.17	0.3	0.4	25.6
2	15.7	1.4	50	0.25	0.6	0.9	10.7
3	24.2	3.1	39	0.22	2	2	6
4	71	4.6	45	0.24	1.6	2.5	5.2
5	59.1	1.5	39	0.21	2	2.6	5
6	22.5	1.8	36	0.29	4.2	8.5	14.9
7	20	1.9	45	0.34	2.5	8.7	24.1
8	38.6	2.9	35	0.24	1.7	2.3	5.3
9	47	3.5	44	0.16	1.5	2.1	6.1
10	18.6	4.0	31	0.26	2.2	4.0	12.8
11	27.9	3.8	39	0.31	2.5	7.1	14.5
12	28	2.4	37	0.25	1.9	3.7	9.2
13	42	3.8	45	0.24	1.6	2.4	9.0
14	26.4	3.1	42	0.33	2.3	7.1	14.5
15	29.8	2.6	40	0.19	1.4	2.1	8.3
16	36	2.8	39	0.28	1.9	3.2	10.5

Результаты позволяют сделать вывод, что наибольший выход продукта был достигнут при использовании смеси поликапролактона и полимолочной кислоты и расходе сжатого воздуха, подаваемого на форсунку 600 л/ч. Порошки обладают хорошими аэродинамическими свойствами, поскольку насыпная плотность составляет менее 0,4 г/см³, угол откоса менее 50°, а остаточное влагосодержание менее 5 мас. %. Распределение частиц по размерам представлено на рисунке 2.7.

По представленным данным видно, что не у всех порошков размер частиц находится в диапазоне удовлетворительном для ингаляционного применения (1-5 мкм). Наиболее узкий гранулометрический состав получен в экспериментах 4 и 5.

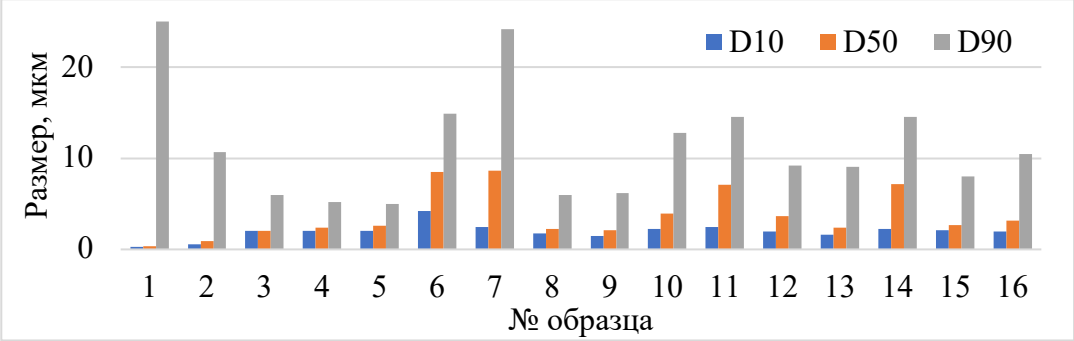


Рисунок 2.7 – Характеристики гранулометрического состава порошков: D_{10}, D_{50}, D_{90}

Частицы имеют форму, близкую к сферической, и гладкую поверхность (рисунок 2.8). Необходимо отметить, что порошок имеет склонность к агломерации.

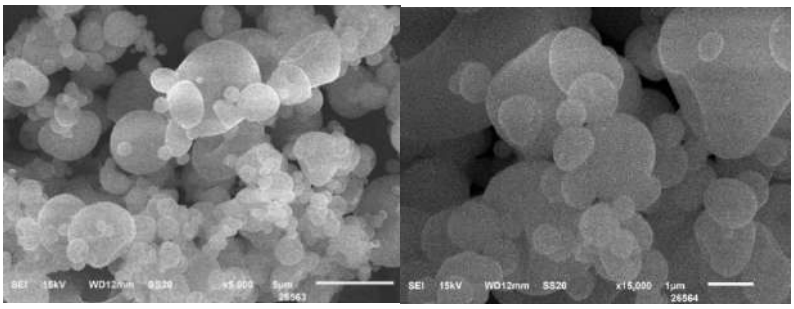


Рисунок 2.8 – Фотографии частиц ингаляционного порошка образца №1, полученные с помощью СЭМ

Для изучения профиля высвобождения изониазида был использован трансдермальный диффузионный тестер DHC-6T (*Приложение 1)*. На рисунке 2.9 приведена результирующая кривая высвобождения и проницаемости изониазида через мембрану.

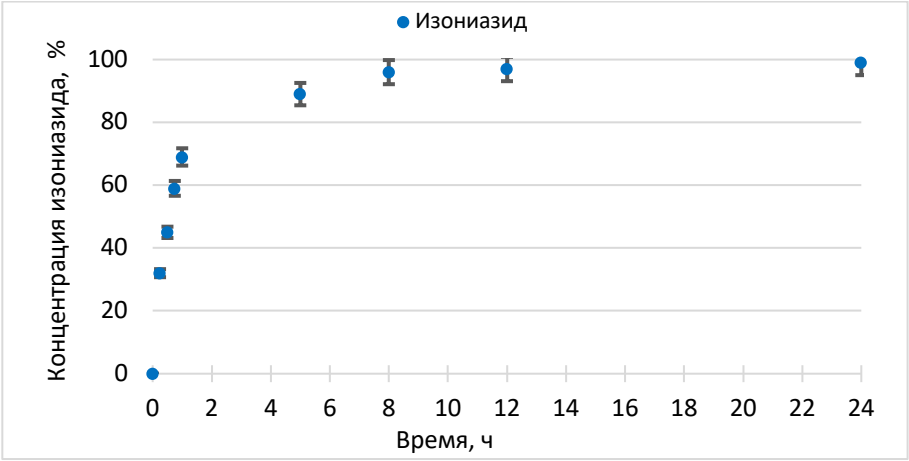


Рисунок 2.9 – Профиль высвобождения и проницаемости АФИ – образец № 4

Оценка воспроизводимости результатов была проведена в рамках пяти независимых экспериментов. Для определения концентрации изониазида была использована ингаляционная композиция № 4. Калибровочный график приведен в *Приложении 1*.

Можно отметить, что данный состав, в отличие от состава с немодифицированной кинетикой высвобождения, обеспечивает увеличение времени высвобождения. За первые 15 минут через мембрану переходит только 30 % от загрузки изониазида, а полное высвобождение достигается через восемь часов.

Независимо от типа используемого полимера, образцы, полученные при более высокой температуре и расходе сжатого воздуха, являются более стабильными.

Оценка влияния факторов на исследуемые характеристики порошков для ингаляций проводилась на основе расчета эффектов факторов, варьируемых на двух и четырех уровнях, с использованием математических выражений, представленных в предыдущем разделе. Полученные результаты приведены в таблице 2.23.

Нормированная ошибка для 4 критериев:

- Выход продукта: $S_{\bar{y}}$ = 3.436;
- Остаточное влагосодержание: $S_{\bar{y}}$ = 0.495;
- Угол откоса: $S_{\bar{y}}$ = 1.436;
- Медианный размер: $S_{\bar{y}}$ = 0.953.

Таблица 2.23 – Результаты факторного анализа

Параметры	Обозначение	Уровни факторов		Выход продукта	Остаточная влажность	Угол откоса	Медианный размер (D_{50})
		+1	-1				
Отношение w_1/o (масс/масс)	X_1	1/5	1/10	+1.25	+0.05	+0.88	-0.31
Время обработки первичной эмульсии УЗ (с)	X_2	60	30	+1.11	+0.09	-0.38	+0.21
Интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии (об/мин)	X_3	6000	3000	+0.99	-0.50	-0.13	+0.88
Длительность гомогенизации вторичной эмульсии (с)	X_4	60	30	-1.35	+0.32	-0.63	+0.24
Температура сушильного агента на входе в камеру(°С)	X_5	180	150	-0.56	-0.15	-0.63	-0.66
Расход сжатого воздуха на форсунку (мм.возд.ст.)	X_6	50	40	+10.17	+0.34	0	-1.34
Варьируемые компоненты составов							
Концентрация порообразователя	X_7	0.5 1 1.5 2	1 2 3 4	28.2 33.16 34.05 37.84	3.26 2.245 3.14 3.58	38 41.5 40 41.5	4.79 2.33 3.38 4.38
Состав матрицы	X_8	ПМК ПМГК ПКЛ ПКЛ:ПМК	A B C D	28.34 29.68 29.18 46.05	3.55 2.38 3.03 3.26	36 44.5 39.25 41.25	2.18 3.72 4.15 4.83

В соответствии с методикой, были рассчитаны значения ошибок для всех характеристик продукта. В таблице 2.24 представлены полученные результаты, а также расчетные и табличные значения критерия Стьюдента, использованные для оценки значимости факторов, введенных в план на двух уровнях.

Таблица 2.24 – Оценка значимости факторов, введенных на 2-х уровнях

Характеристика продукта	Ошибка	Значение критериев Стьюдента	
		Расчетные	Табличное
Выход продукта	$S_{bj}=\frac{3.83}{\sqrt{16}}=0.9575$	$t_1=1.3$ $t_2=1.15$ $t_3=1.03$ $t_4=1.4$ $t_5=0.579$ $t_6=10.62$	$t_{0.05}(2)=4.3$
Влагосодержание	$S_{bj}=\frac{0.625}{\sqrt{16}}=0.156$	$t_1=0.3$ $t_2=0.56$ $t_3=3.21$ $t_4=2.06$ $t_5=0.96$ $t_6=2.19$	$t_{0.05}(2)=4.3$
Угол откоса	$S_{bj}=\frac{3.05}{\sqrt{16}}=0.7625$	$t_1=1.14$ $t_2=0.49$ $t_3=0.16$ $t_4=0.81$ $t_5=0.81$ $t_6=0$	$t_{0.05}(2)=4.3$
Медианный размер	$S_{bj}=\frac{0.699}{\sqrt{16}}=0.174$	$t_1=1.76$ $t_2=1.21$ $t_3=5.06$ $t_4=1.38$ $t_5=3.79$ $t_6=7.69$	$t_{0.05}(2)=4.3$

На основании проведенного анализа полученных значений было установлено:

– На выход продукта оказывает значимое влияние расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, в то время как влияние остальных факторов статистически незначимо. Следовательно, для получения высокого

выхода продукта, необходимо установить расход сжатого воздуха 50 мм.возд.ст.

– На остаточное влагосодержание и угол откоса порошковой композиции не влияет ни один из эффектов в исследуемом диапазоне.

– На медианный размер порошковой композиции значимо влияют расход сжатого воздуха на форсунку, подаваемого на форсунку и интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии. Меньшее влияние оказывает интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии, большее влияние – расход сжатого воздуха. Влияние остальных факторов признано статистически незначимым. Исходя из результатов анализа, для достижения оптимального значения медианного диаметра необходимо выбрать параметры: интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии 3000 об/мин; расход сжатого воздуха 50 мм.возд.ст.

С использованием критерия Дункана был проведен расчет оценки влияния факторов, введенных в план на 4-х уровнях (таблица 2.25).

1. Влияние на *выход продукта*:

- Концентрация порообразователя

(4)-(1) = 9.6425 > 7.67 – различие значимо

(4)-(2) = 4.685 < 7.65 – различие незначимо

(4)-(3) = 3.7925 < 7.6 – различие незначимо

(3)-(1) = 5.85 < 7.65 – различие незначимо

(3)-(2) = 0.8925 < 7.6 – различие незначимо

(2)-(1) = 4.9575 < 7.6 – различие незначимо

- Состав матрицы

(D)-(A) = 17.7125 > 7.67 – различие значимо

(D)-(C) = 16.87 > 7.65 – различие значимо

(D)-(B) = 16.3775 > 7.6 – различие значимо

(B)-(A) = 1.335 < 7.65 – различие незначимо

(B)-(C) = 0.4925 < 7.6 – различие незначимо

(C)-(A) = 0.8425 < 7.6 – различие незначимо

Анализ значимости различия эффектов показал, что концентрация порообразователя оказывает меньшее влияние на выход продукта, чем состав матрицы.

2. Влияние на остаточное влагосодержание:

- Концентрация порообразователя

(4)-(2) = 1.3325 > 1.25 – различие значимо

(4)-(3) = 0.4375 < 1.25 – различие незначимо

(4)-(1) = 0.315 < 1.24 – различие незначимо

(1)-(2) = 1.0175 < 1.25 – различие незначимо

(1)-(3) = 0.1225 < 1.24 – различие незначимо

(3)-(2) = 0.895 < 1.24 – различие незначимо

- Состав матрицы

(A)-(B) = 1.165 < 1.25 – различие незначимо

(A)-(C) = 0.52 < 1.25 – различие незначимо

(A)-(D) = 0.29 < 1.24 – различие незначимо

(D)-(B) = 0.875 < 1.25 – различие незначимо

(D)-(C) = 0.23 < 1.24 – различие незначимо

(C)-(B) = 0.645 < 1.24 – различие незначимо.

Анализ значимости различия эффектов показал, что состав матрицы не влияет на остаточное влагосодержание, а концентрация порообразователя оказывает влияние незначимое.

3. Влияние на *угол откоса:*

- Концентрация порообразователя

(4)-(1) = 3.5 < 6.11 – различие незначимо

(4)-(3) = 1.5 < 6.09 – различие незначимо

(4)-(2) = 0 < 6.04 – различие незначимо

(2)-(1) = 3.5 < 6.09 – различие незначимо

(2)-(3) = 1.5 < 6.04 – различие незначимо

(3)-(1) = 2 < 6.04 – различие незначимо

- Состав матрицы

(B)-(A) = 8.5 > 6.11 – различие значимо

(B)-(C) = 5.25 < 6.09 – различие незначимо

(B)-(D) = 3.25 < 6.04 – различие незначимо

(D)-(A) = 5.25 < 6.09 – различие незначимо

(D)-(C) = 2 < 6.04 – различие незначимо

(C)-(A) = 3.25 < 6.04 – различие незначимо.

Анализ влияния на угол откоса показал, что состав матрицы оказывает слабо выраженное влияние, в то время как влияние концентрации порообразователя статистически незначимо.

4. Влияние на *медианный диаметр:*

- Концентрация порообразователя

(1)-(2)=2.4596 > 1.4 – различие значимо

(1)-(3)=1.4096 > 1.39 – различие значимо

(1)-(4)= 0.4051 < 1.38 – различие незначимо

(4)-(2)=2.0544 > 1.39 – различие значимо

(4)-(3)=1.0045 < 1.38 – различие незначимо

(3)-(2)=1.0499 < 1.38 – различие незначимо

- Состав матрицы

(D)-(A)=2.6497 > 1.4 – различие значимо

(D)-(B)=1.1113 < 1.39 – различие незначимо

(D)-(C)= 0.68725 < 1.38 – различие незначимо

(C)-(A)=1.9624 > 1.39 – различие значимо

(C)-(B)=0.424 < 1.38 – различие незначимо

(B)-(A)= 1.5383 > 1.38 – различие значимо.

Анализ значимости разности эффектов показывает, что концентрация порообразователя и состав матрицы оказывают существенное влияние на медианный размер.

В таблице 2.26 представлены статистически значимые эффекты факторов. Проведенный расчет позволяет определить оптимальные значения параметров для каждой характеристики продукта.

Таблица 2.25 – Оценка значимости факторов, введенных на 4-х уровнях

Нормированная ошибка	Фактор	Средние результаты в порядке возрастания		Значение рангов			
				p	2	3	4
$S_{\bar{y}} = \frac{s_{\text{восп}}}{\sqrt{4}} = 1.91$	X_7	1	28.2	r	3.98	4.01	4.02
		2	33.16				
		3	34.05	$r * S_{\bar{y}}$	7.60	7.65	7.67
		4	37.84				
	X_8	A	28.34	r	3.98	4.01	4.02
		C	29.18				
		B	29.68	$r * S_{\bar{y}}$	7.60	7.65	7.67
		D	46.05				
$S_{\bar{y}} = \frac{s_{\text{восп}}}{\sqrt{4}} = 0.312$	X_7	2	2.24	r	3.98	4.01	4.02
		3	3.14				
		1	3.26	$r * S_{\bar{y}}$	1.24	1.25	1.25
		4	3.58				
	X_8	B	2.39	r	3.98	4.01	4.02
		C	3.03				
		D	3.26	$r * S_{\bar{y}}$	1.24	1.25	1.25
		A	3.55				

Продолжение таблицы 2.25

Нормированная ошибка	Фактор	Средние результаты в порядке возрастания		Значение рангов			
				p	1	2	3
$S_{\bar{y}} = \frac{s_{\text{восп}}}{\sqrt{4}} = 1.52$	X_7	1	38	r	3.98	4.01	4.02
		3	40				
		2	41.5	$r * S_{\bar{y}}$	6.04	6.09	6.11
		4	41.5				
	X_8	A	36	r	3.98	4.01	4.02
		C	39.25				
		D	41.25	$r * S_{\bar{y}}$	6.04	6.09	6.11
		B	44.5				
$S_{\bar{y}} = \frac{s_{\text{восп}}}{\sqrt{4}} = 0.349$	X_7	2	2.33	r	3.98	4.01	4.02
		3	3.38				
		4	4.38	$r * S_{\bar{y}}$	1.38	1.39	1.40
		1	4.79				
	X_8	A	2.18	r	3.98	4.01	4.02
		B	3.72				
		C	4.15	$r * S_{\bar{y}}$	1.38	1.39	1.40
		D	4.83				

Таблица 2.26 – Результаты оценки влияния факторов

Параметры	Выход продукта	Остаточная влажность	Угол откоса	Медианный размер (D_{50})
Отношение w_1/o (масс/масс)	+1.24	+0.04	+0.87	-0.30
Время обработки первичной эмульсии УЗ (с)	+1.10	+0.08	-0.37	+0.21
Интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии (об/мин)	+0.98	-0.50	-0.12	+0.88 ↓
Длительность гомогенизации вторичной эмульсии (с)	-1.35	+0.32	-0.62	+0.24
Температура сушильного агента на входе в камеру (°С)	-0.55	-0.15	-0.62	-0.66
Расход сжатого воздуха на форсунку (л/ч)	+10.17 ↑	+0.34	0	-1.33 ↑
Варьируемые компоненты составов				
Концентрация порообразователя	28.20 33.15 34.05 37.84	3.26 2.24 3.14 3.57 !	38.0 41.5 40.0 41.5	4.78 2.32 3.37 4.38 !
Состав матрицы	28.34 29.67 29.18 46.05 !	3.55 2.38 3.03 3.26	36.0 44.5 39.25 41.25 !	2.18 3.72 4.14 4.83 !

Результаты факторного анализа показали, что для получения оптимальных значений выхода продукта и медианного диаметра частиц необходимо использовать расход сжатого воздуха 50 мм.возд.ст. и интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии 3000 об/мин.

Остальные параметры, введенные в план на двух уровнях, не оказывают статистически значимого влияния на характеристики порошков. В связи с этим выбор значения осуществляли с учетом совокупности наблюдаемых эффектов факторов и необходимости достижения наиболее сбалансированных характеристик. Так, отношение водной и масляной фаз 1/10 было выбрано ввиду формирования частиц с меньшим медианным диаметром, являющимся одним из ключевых параметров ингаляционных порошков. Увеличение времени ультразвуковой обработки первичной эмульсии до 60 с сопровождалось тенденцией к повышению выхода продукта, а снижение длительности гомогенизации вторичной эмульсии до 30 с – приводило к уменьшению медианного диаметра. Температура сушильного агента 150°С позволяет достичь оптимальных характеристик продукта.

С использованием критерия Дункана установлено, что тип используемого полимера оказывает статистически значимое влияние на выход продукта и медианный размер частиц, тогда как концентрация порообразователя преимущественно влияет на медианный размер частиц. Наилучшие характеристики были получены при концентрации порообразователя 2% и использовании смеси полимеров поликапролактона и полимолочной кислоты.

Таким образом, можно сделать вывод, что найденные оптимальные параметры (таблица 2.27) соответствуют эксперименту №4.

Таблица 2.27– Оптимальные параметры проведения процесса распылительной сушки

Параметры	Значение
Отношение водной и масляной фаз в эмульсии, масс/масс	1/10
Время обработки первичной эмульсии ультразвуком, с	60
Интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии, об/мин	3000
Длительность гомогенизации вторичной эмульсии, с	30

Продолжение таблицы 2.27

Параметры	Значение
Температура сушильного агента на входе в камеру, ℃	150
Расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, мм.возд.ст.	50
Концентрация порообразователя, %	2
Состав матрицы	ПКЛ:ПМК (50:50)

Данная комбинация присутствует в плане исследований, характеристики данного образца представлены в таблице 2.28.

Таблица 2.28 – Характеристики образца № 4

Характеристика продукта	Значение
Остаточная влажность, %	4.6
Насыпная плотность, г/см^3	0.24
Угол откоса, °	45
Медианный размер, мкм	2.5
Выход продукта, %	71

Характеристики образца №4, представленные в таблице 2.28, соответствуют требованиям, предъявляемым к фармацевтическим порошкам, применяемым в ингаляционной терапии.

2.2.2 Исследование стабильности пролонгированной формы препарата в условиях ускоренного хранения

В таблице 2.29 приведены результаты аналитических исследований полученных образцов после хранения в стрессовых условиях в течение 6 месяцев.

Таблица 2.29 – Результаты аналитических исследований порошковых композиций после хранения в стрессовых условиях в течение 6 мес.

№	Остаточное влагосодержание, (%)	D_{10}, (мкм)	D_{50}, (мкм)	D_{90}, (мкм)	Угол откоса, (°)
1	4.7	6.7	8.6	25.3	43
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
4	5.4	2.8	3.8	5.6	48
5	2.0	3.1	4.1	6.8	42
6	2.0	4.2	8.2	14.7	42
7	3.6	3.8	8.3	20.7	52
8	5.8	2.9	3.8	5.4	37

Продолжение таблицы 2.29

9	-	-	-	-	-
10	4.8	3.6	5.0	12.8	38
11	4.7	3.3	7.5	14.2	49
12	3.5	3.4	5.0	9.5	39
13	4.2	2.9	3.9	8.8	49
14	3.2	3.6	7.4	14.4	53
15	2.7	4.3	6.2	10.0	55
16	-	-	-	-	-

На рисунке 2.10 показано изменение распределения частиц по размерам до и после испытаний на стабильность в стрессовых условиях в течение шести месяцев.

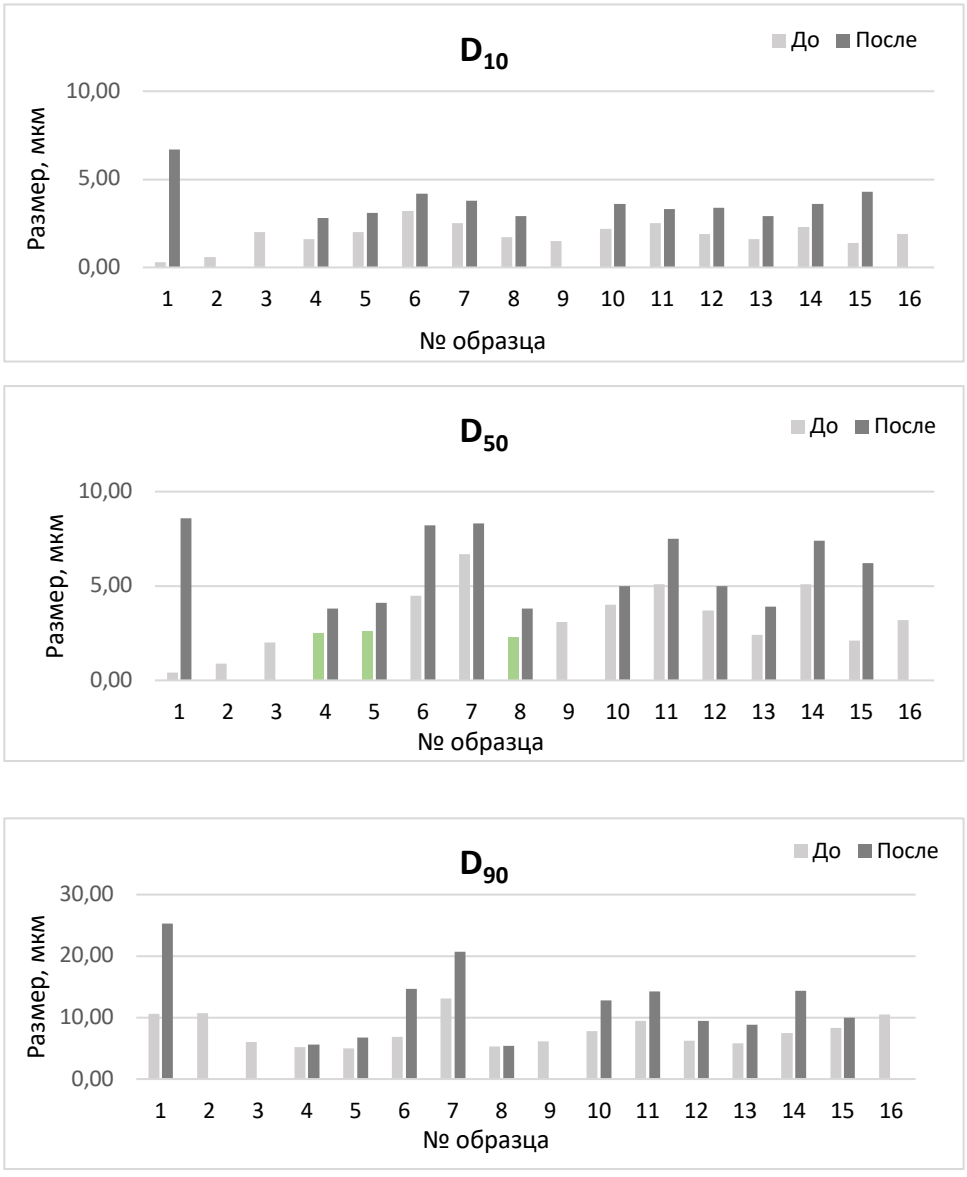


Рисунок 2.10 – Распределение частиц по размерам до и после хранения в стрессовых условиях

В результате проведенных испытаний в условиях ускоренного хранения было установлено, что ингаляционные порошки склонны к агломерации.

Таблица 2.30 – Характеристики образца № 4 до и после хранения в стрессовых условиях в течение 6 месяцев

Характеристика продукта	До	После
Остаточная влажность, %	4.6	5.4
Насыпная плотность, г/см^3	0.24	0.29
Угол откоса, °	45	48
Медианный размер, мкм	2.5	3.8
Выход продукта	71%	

Результаты исследования стабильности образца № 4 подтвердили, что в течение 2 недель и 6 месяцев его характеристики значимо не изменились.

Выводы по главе 2

Выполнен комплекс аналитических исследований полученных многокомпонентных порошков для ингаляций, включающий оценку качественных показателей, стабильности, кинетики высвобождения антибиотиков и их проницаемости через мембрану, на основании которых были сделаны следующие выводы:

– Установлено, что полученные порошковые композиции обладают аэродинамическими характеристиками, удовлетворяющими требованиям к ингаляционным препаратам. При исследовании стабильности ингаляционных композиций, содержащих антибиотики, с немодифицированной кинетикой высвобождения при температуре 40°C и относительной влажности 70% характеристики значимо не изменились, что свидетельствует о стабильности полученных композиций в условиях ускоренного хранения. Для пролонгированных ингаляционных композиций узкий гранулометрический состав после хранения в данных условиях был получен у образцов №4, №5 и №8.

– На основании результатов многопараметрической оптимизации даны рекомендации по составу порошков для ингаляций, с немодифицированной и

пролонгированной кинетикой высвобождения, содержащих антибиотики, и условиям их наработки.

– Показано, что композиции с немодифицированной кинетикой высвобождения обеспечивают быстрое высвобождение антибиотиков: в течение первых 15–30 минут через мембрану проходит 80–90 % активных фармацевтических ингредиентов. Использование биодеградируемых полимеров позволяет получить пролонгированные ингаляционные композиции, обеспечивающие замедленное высвобождение изониазида – за первые 15 минут через мембрану переходит 30 % от загрузки изониазида, а полное высвобождение достигается через восемь часов.

По результатам исследований были опубликованы статьи и тезисы конференций [213–220].

Глава 3 Прототипирование индивидуального дозирующего устройства

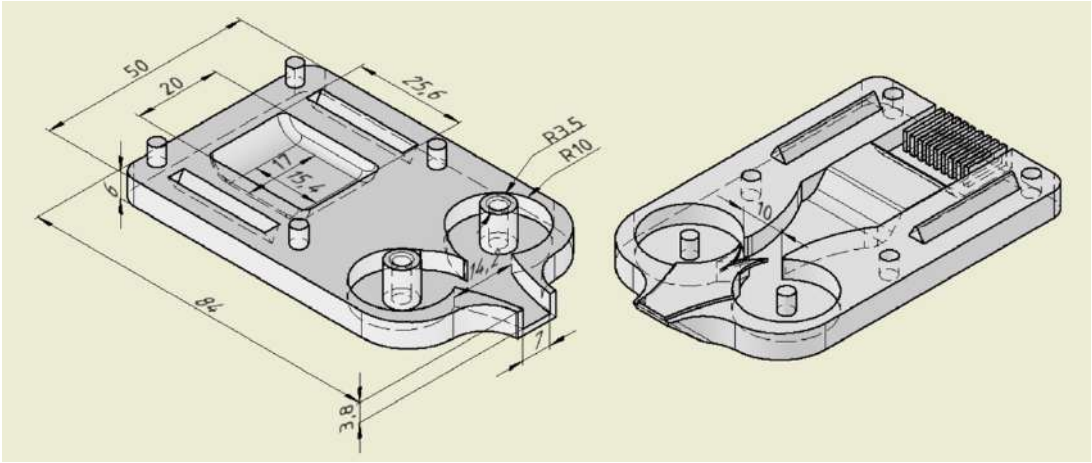
В соответствии со стратегией решения поставленных задач (рисунок 1.20 – задача III) выполнено численное моделирование движения частиц дисперсной фазы в дозирующем устройстве, активируемом вдохом. С использованием программного комплекса *Simcenter STAR-CCM+* построена трехмерная модель течения воздушного потока, рассчитаны линии тока и векторное поле скоростей воздушного потока в ингаляторе. Проведен вычислительный эксперимент, имитирующий работу устройства при разных скоростях аэрирующего потока.

3.1 Разработка 3D-модели дозированного порошкового ингалятора

Конструкция дозирующего устройства, активируемого вдохом, разработана для ингаляционной доставки противотуберкулезного препарата, рассматриваемого в модели в качестве дисперсной фазы. Технология получения порошка для ингаляций описана в разделе 2.1.3.

При разработке прототипа индивидуального дозирующего устройства был использован механизм деагломерации, реализованный в коммерчески доступном ингаляторе *Twincer*®. В опубликованных клинических исследованиях показано, что данный тип ингаляторов удобен для пациентов, в том числе при отклонениях силы вдоха, поэтому в рамках данной работы была разработана аналогичная конструкция и определены ее геометрические размеры. В отличие от существующих устройств данного типа, разработанная конструкция обеспечивает дозовую вместимость до 250 мг порошковой композиции.

На рисунке 3.1 представлена разработанная 3D-модель дозирующего устройства, построенная с помощью программного продукта *Autodesk Fusion 360.*



(а) (б)

Рисунок 3.1 – Внешний вид предложенного дозирующего порошкового ингалятора (а) – нижняя часть сборной конструкции; (б) – верхняя часть сборной конструкции

Конструкция состоит из двух частей, которые скрепляются между собой с помощью простого механизма соединения «шип-паз», который обеспечивает надежное крепление, а также легкость сборки и разборки устройства для обслуживания или замены фармацевтической композиции. Внутренняя геометрия включает входной канал (систему сопел, обеспечивающих подвод воздуха), камеру для порошковой композиции, две симметрично расположенные спиральные камеры деагломерации частиц и выходной канал [217].

Геометрия моделируемой области представлена на рисунке 3.2.

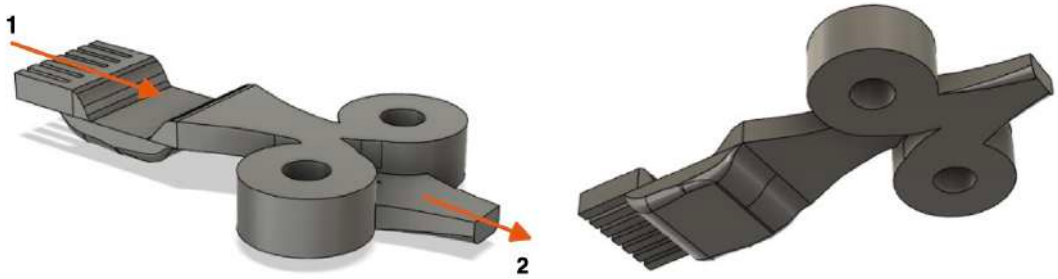


Рисунок 3.2 – Геометрия моделируемой области

В данном ингаляторе, при вдохе пациента за счет создаваемого разрежения формируется поток воздуха, который проходит через отсек с порошковой композицией, аэрирует и уносит ее. Далее поток разделяется между двумя симметрично расположенными камерами деагломерации частиц, представляющими собой круговые каналы, в которых по мере движения

воздуха с частицами происходит разрушение агломератов. Далее поток объединяется и через выходной канал поступает в дыхательные пути пациента.

3.2 Математическая модель

Для оценки гидродинамического режима течения в характерных сечениях дозирующего устройства (таблица 3.1, рисунок 3.6) были рассчитаны числа Рейнольдса (*Re*) (таблица 3.2): в камере с частицами, на входе в камеры деагломерации частиц, в камерах деагломерации частиц, после объединения потоков и на выходе из ингалятора по формуле:

$$Re = \frac{\rho v D}{\mu} \tag{3.1}$$

где Re – число Рейнольдса; ρ – плотность воздушного потока, кг/м^3; v – скорость воздушного потока, м/с; D – гидравлический диаметр, м; μ – динамическая вязкость, Па·с.

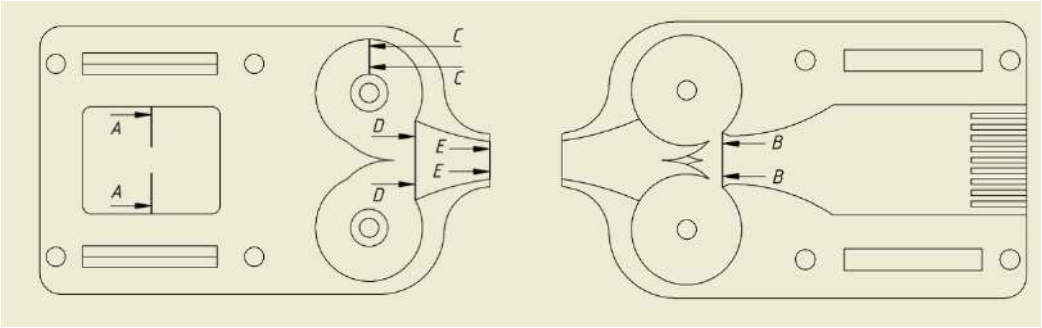


Рисунок 3.3 – Характерные сечения дозирующего устройства, активируемого вдохом: A- A – камера для частиц; B-B – на входе в камеры деагломерации частиц; C-C – камеры деагломерации частиц; D-D – после камер деагломерации частиц; E-E – на выходе из ингалятора

Таблица 3.1 – Площадь поперечного сечения характерных участков дозирующего устройства

Сечение	Название	Площадь сечения, м^2
A-A	В камере для порошка	7.2×10^{-5}
B-B	На входе в камеры деагломерации частиц	4.5×10^{-5}
C-C	В камерах деагломерации частиц	5.85×10^{-5}
D-D	На выходе из камер деагломерации частиц	5.4×10^{-5}
E-E	На выходе из дозирующего устройства	2.66×10^{-5}

Таблица 3.2 – Средняя скорость воздушного потока и числа Рейнольдса в характерных сечениях дозирующего устройства

Сечение	Расход воздуха, л/мин	Средняя скорость, м/с	Число Рейнольдса (Re)
A-A	25	5.79	2.9×10^3
	40	9.26	4.68×10^3
	60	13.89	7.02×10^3
B-B	25	9.26	3.83×10^3
	40	14.81	6.13×10^3
	60	22.22	9.2×10^3
C-C	25	5.66	2.5×10^3
	40	9.06	4.04×10^3
	60	13.6	6.1×10^3
D-D	25	7.72	3.1×10^3
	40	12.35	4.94×10^3
	60	18.53	7.41×10^3
E-E	25	15.66	5.14×10^3
	40	25.06	8.23×10^3
	60	37.59	1.23×10^4

Расчеты показали, что при расходах аэрирующего потока 25–60 л/мин значения числа Рейнольдса в камере для частиц составляют 2.9×10^3–7.02×10^3; на входе в камеры деагломерации частиц – 3.83×10^3–9.2×10^3, в камерах деагломерации частиц – 2.5×10^3–6.1×10^3, после камер деагломерации частиц – 3.1×10^3–7.41×10^3, на выходе из ингалятора – 5.14×10^3–1.23×10^4. Полученные значения Рейнольдса соответствуют переходному и турбулентному режимам течения.

Для описания турбулентного течения в каналах сложной геометрии, характеризующегося наличием закрученных потоков и значительных градиентов скорости, использовали двухпараметрическую модель турбулентности $k-\omega$ *SST*. Данная модель позволяет адекватно учитывать перенос импульса и энергии турбулентных пульсаций, обеспечивает

достаточную точность вблизи стенок, в переходных зонах и срывных течениях [221].

Модель турбулентности $k-\omega\ SST$ является комбинацией k–ε и k–ω моделей турбулентности. Посредством функции смешивания F_1 в пристеночной области используется модель k–ω, а вдали от стенок осуществляется переход к модели k–ε.

Перенос турбулентной кинетической энергии (k) и удельной скорости диссипации турбулентной кинетической энергии (ω) описывается уравнениями:

$$\frac{\partial(\rho k)}{\partial t}+\frac{\partial(\rho U_i k)}{\partial x_i}=\tilde{P}_k-\beta^*\rho k\omega+\frac{\partial}{\partial x_i}\left[(\mu+\sigma_k\mu_t)\frac{\partial k}{\partial x_i}\right] \tag{3.2}$$

$$\frac{\partial(\rho\omega)}{\partial t}+\frac{\partial(\rho U_i\omega)}{\partial x_i}=\alpha\frac{1}{\nu_t}\tilde{P}_k-\beta\rho\omega^2+\frac{\partial}{\partial x_i}\left[(\mu+\sigma_\omega\mu_t)\frac{\partial\omega}{\partial x_i}\right]+2(1-F_1)\rho\sigma_{\omega2}\frac{1}{\omega}\frac{\partial k}{\partial x_i}\frac{\partial\omega}{\partial x_i} \tag{3.3}$$

где ρ – плотность газовой фазы, кг/м³; U_i – компоненты осредненной скорости газового потока, м/с; x_i – пространственные координаты, м; t – время, с; k – удельная турбулентная кинетическая энергия, м²/с²; ω – удельная скорость диссипации турбулентной кинетической энергии, с$^{-1}$; μ – динамическая вязкость газовой фазы, Па·с; μ_t – турбулентная динамическая вязкость, Па·с; $\nu_t=\mu_t/\rho$ – турбулентная кинематическая вязкость, м²/с; $\tilde{P}_k$ – ограниченная скорость генерации турбулентной кинетической энергии; $\beta,\ \beta^*, \alpha, \sigma_k, \sigma_\omega$ – коэффициенты модели турбулентности.

Скорость генерации турбулентной кинетической энергии за счет энергии осредненного поля P_k и его ограниченное значение $\tilde{P}_k$ рассчитываются:

$$P_k=\mu_t\frac{\partial U_i}{\partial x_j}\left(\frac{\partial U_i}{\partial x_j}+\frac{\partial U_j}{\partial x_i}\right) \tag{3.4}$$

$$\tilde{P}_k=\min(P_k, 10\cdot\beta^*\rho k\omega) \tag{3.5}$$

Функция смешивания (F_1) определяется:

$$F_1=tanh\left\{\left\{min\left[\max\left(\frac{\sqrt{k}}{\beta^*\omega y},\frac{500\nu}{y^2\omega}\right),\frac{4\rho\sigma_{\omega2}k}{CD_{k\omega}y^2}\right]\right\}^4\right\} \tag{3.6}$$

$$CD_{k\omega}=max\left(2\rho\sigma_{\omega2}\frac{1}{\omega}\frac{\partial k}{\partial x_i}\frac{\partial\omega}{\partial x_i},10^{-10}\right) \tag{3.7}$$

где y – расстояние до ближайшей стенки.

Функция F_1 равна нулю вдали от поверхности (работает модель k–ε) и переключается на единицу внутри пограничного слоя (работает модель k–ω).

Турбулентная кинематическая вязкость рассчитывается:

$$\nu_t = \frac{\alpha_1 k}{max(\alpha_1 \omega, SF_2)} \quad (3.8)$$

Величина *S* характеризует инвариантную меру скорости деформации:

$$S = \sqrt{2S_{ij}S_{ij}} \quad (3.9)$$

Вторая функция смешивания *(F_2)* рассчитывается:

$$F_2 = tanh\left[\left[\max\left(\frac{2\sqrt{k}}{\beta^* \omega y}, \frac{500\nu}{y^2 \omega}\right)\right]^2\right] \quad (3.10)$$

Коэффициенты *SST-модели* определяются путем смешивания коэффициентов моделей *k–ε* и *k–ω* через $\alpha = \alpha_1 F_1 + \alpha_2(1 - F_1)$.

Константами для этой модели являются: β^* = 0.09; α_1 = 5/9; β_1 =3/40; σ_{k1}= 0.85; $\sigma_{\omega 1}$ = 0.5; α_2 = 0.44; β_2= 0.0828; σ_{k2}= 1, $\sigma_{\omega 2}$ = 0.856.

Математическое моделирование проводилось с использованием программного продукта *Simcenter STAR-CCM+ (версия 2510).* Для описания течения сплошной и дисперсной фаз в дозирующем устройстве использовался подход Эйлера–Лагранжа, при котором гидродинамика воздушного потока рассчитывается в координатах Эйлера, а движение частиц – в координатах Лагранжа. Уравнения модели дисперсной фазы были записаны для отдельно взятой частицы.

В рамках решения поставленной задачи была рассмотрена многофазная модель в нестационарном виде. Система состоит из сплошной среды, представленной потоком воздуха, и дисперсной фазы, представленной частицами ингаляционного порошка.

При моделировании дисперсной фазы были заданы следующие параметры: диапазон размеров частиц 2.7–4.8 мкм, насыпная плотность – 0.3 г/см^3, форма частиц – сферическая.

Базовый размер сетки составил 0.4 мм, минимальный размер ячейки поверхностной сетки – 0.04 мм, коэффициент роста поверхностных и объемных ячеек – 1.3. Общее количество расчетных ячеек 3.8×10^5. Численная сходимость решения проверялась путем варьирования параметров расчетной

сетки. Существенных различий в распределении скоростей воздушного потока и траекториях движения частиц выявлено не было. На основании полученных результатов, приведенная в модели сетка, была признана подходящей.

В рамках построения модели были исключены температурные эффекты, так как в рассматриваемом процессе отсутствуют значимые источники нагрева или охлаждения, способные вызвать существенные изменения температуры воздуха.

Сила Кориолиса не учитывалась вследствие малого размера моделируемого объекта и относительно низких скоростей вращательного движения потока. В таком случае влияние силы Кориолиса пренебрежимо мало по сравнению с центробежными силами и силами вязкого трения.

Эффект присоединенной массы в модели не учитывался, поскольку плотность дисперсной фазы существенно превышает плотность воздуха, вследствие чего вклад присоединенной массы в динамику частиц является незначительным.

Поскольку порошок обладает низким остаточным влагосодержанием, то силами адгезии обусловленными капиллярными эффектами можно пренебречь. Высокие скорости движения частиц в камерах деагломерации (таблица 3.2) препятствуют силам Ван-дер-Ваальса.

На этапе подготовки модели к расчёту были заданы граничные условия:

- *Inlet (вход)* – это система сопел, через которые воздух поступает в устройство (рисунок 3.4). На входной границе задавалось условие *Pressure Inlet*, при котором давление принималось равным атмосферному, что соответствует поступлению воздуха в устройство из окружающей среды.
- *Outlet (выход)* – поверхность мундштука ингалятора (рисунок 3.5). Для данной области задавалась скорость воздушного потока (*Velocity Outlet*), соответствующая различным режимам вдоха пациента (от 25 до 60 л/мин).
- *Body (стенки)* – внутренние поверхности каналов (рисунок 3.6), для которых заданы два условия: отсутствие прилипания частиц и нормальный отскок от стенки.

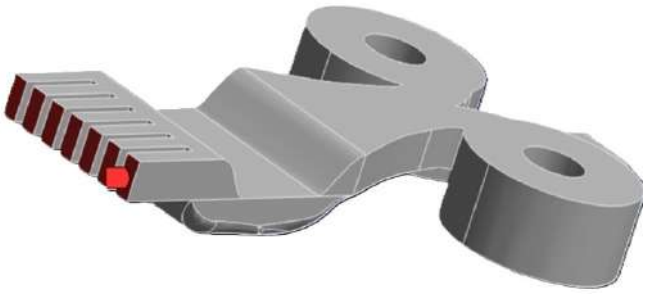


Рисунок 3.4 – Граничная область (вход)

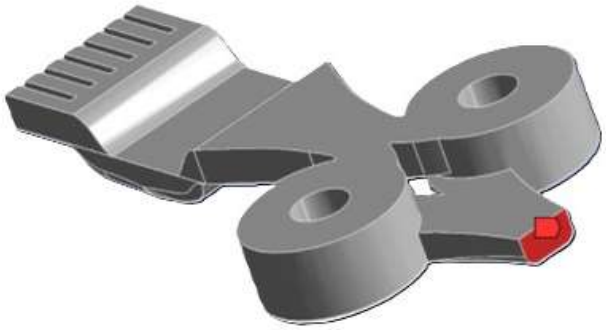


Рисунок 3.5 – Граничная область (выход)

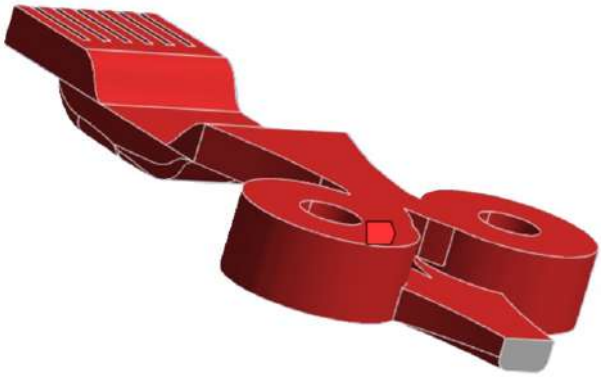


Рисунок 3.6 – Граничная область (стенки)

Математическое описание для сплошной среды строится на уравнениях закона сохранения массы (неразрывности) и импульса, теплоперенос в модели не учитывается:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \tag{3.11}$$

$$\frac{\partial (\rho \vec{v})}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) = -\nabla P + \nabla (\bar{\bar{\tau}}) + \rho \vec{g} \tag{3.12}$$

где ρ – плотность воздушного потока, кг/м^3; t – время, с; $\vec{v}$ – вектор скорости воздушного потока, м/с; P – давление, Па; $\bar{\bar{\tau}}$ – тензор вязких напряжений; g – вектор ускорения свободного падения, м/с^2.

Для описания гидродинамики потока частиц дисперсной фазы был использован второй закон Ньютона:

$$m_{\text{ч}} \frac{d\vec{v}_{\text{ч}}}{dt} = m_{\text{ч}}\vec{g} + \vec{f}_{\text{ч,в}} + \vec{f}_{\text{ч,ст}} \tag{3.13}$$

где $m_{\text{ч}}$ – масса частицы, кг; $\vec{v}_{\text{ч}}$ – вектор скорости частицы, м/с; g – вектор ускорения свободного падения, м/с^2; $\vec{f}_{\text{ч,в}}$ – сила взаимодействия частицы со сплошной средой, Н; $\vec{f}_{\text{ч,ст}}$– сила взаимодействия частицы со стенкой, Н.

Для разрешения основных уравнений математической модели было использовано дополнительное уравнение, определяющее тензор вязких напряжений:

$$\bar{\bar{\tau}} = \mu(\nabla\vec{v} + \nabla\vec{v}^T) \tag{3.14}$$

где μ – динамическая вязкость воздуха, Па·с; $\bar{\bar{\tau}}$ – тензор вязких напряжений, Па; $\nabla\vec{v}^T$ – транспонированный тензор градиента скорости.

При этом взаимодействие между частицей и сплошной средой описывается уравнениями:

$$\vec{f}_{\text{ч,в}} = \vec{f}_{\text{ч}} + \vec{f}_{\nabla p} + \vec{f}_{\nabla\tau} \tag{3.15}$$

$$\vec{f}_{\nabla p} = -V_p \nabla P \tag{3.16}$$

$$\vec{f}_{\nabla\tau} = -V_p \nabla \cdot \bar{\bar{\tau}} \tag{3.17}$$

где $\vec{f}_{\text{ч,в}}$ – сила взаимодействия между сплошной средой и частицей, Н; $\vec{f}_{\text{ч}}$ – сила аэродинамического сопротивления, действующая на частицу со стороны воздушного потока, Н; $\vec{f}_{\nabla p}$ – сила градиента давления, действующая на частицу, Н; $\vec{f}_{\nabla\tau}$ – сила, обусловленная градиентом вязких напряжений, Н; ∇P – градиент давления, Па; $\nabla \cdot \bar{\bar{\tau}}$ – дивергенция тензора вязких напряжений, Н/м^3.

Приведенная система уравнений решается при следующих начальных и граничных условиях для сплошной и дисперсной фаз:

$$\vec{v}(x, y, z, t)_{t=0} = \vec{v}_{\text{нач}} \tag{3.18}$$

$$\vec{v}_p(x, y, z, t)_{t=0} = \vec{v}_{p,\text{нач}} \tag{3.19}$$

$$P(x_{\text{вх}}, y_{\text{вх}}, z_{\text{вх}}, t) = P_{\text{атм}} \tag{3.20}$$

$$\vec{v}(x_{\text{вых}}, y_{\text{вых}}, z_{\text{вых}}, t) = \vec{v}_0 \tag{3.21}$$

$$\vec{v}(x_{\text{ст}}, y_{\text{ст}}, z_{\text{ст}}, t) = 0 \tag{3.22}$$

где x, y, z – пространственные координаты, м; $\vec{v}_{\text{нач}}$ – начальная скорость воздушного потока, м/с; $\vec{v}_{p,\text{нач}}$ – начальная скорость частиц, м/с; $P_{\text{атм}}$ – атмосферное давление, Па; $\vec{v}_0$– заданная скорость воздушного потока на выходной границе, м/с; индексы «вх», «вых» и «ст» соответствуют входной, выходной границам и поверхности стенки соответственно.

Для численного решения системы уравнений применялся метод конечных объемов. На каждом временном шаге выполнялось 12 итераций, шаг интегрирования составлял 10^{-4} с.

3.3 Результаты расчета

На рисунке 3.7 показан результат расчета линий тока воздушного потока в ингаляторе, который отражает общую структуру течения и позволяют проанализировать характер движения воздуха в каналах устройства.

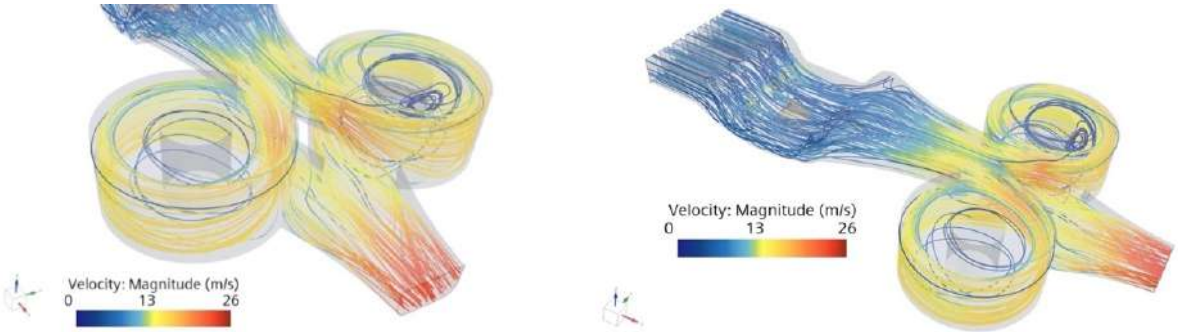


Рисунок 3.7 – Результаты расчета линий тока воздушного потока в ингаляторе

Цветовая шкала соответствует модулю скорости воздушного потока: по мере продвижения потока к выходному каналу наблюдается увеличение скорости, а в области камер деагломерации частиц формируются закрученные траектории движения с интенсивным перемешиванием потока.

На рисунке 3.8 представлен результат расчета векторного поля скоростей воздушного потока в отдельных поперечных сечениях ингалятора. Направления векторов отражают локальную структуру течения и позволяют оценить неоднородность распределения скоростей по сечению, а также изменение характера движения воздуха при прохождении потока через участки изменения геометрии и на входе в камеры деагломерации частиц.

На рисунке 3.9 (а)–(в) показаны результаты расчета векторного поля скоростей воздушного потока в разных частях ингалятора. На рисунке 3.9 (а) отражено формирование воздушного потока во входной части ингалятора. Поток характеризуется преимущественно продольным направлением движения с локальными зонами ускорения и замедления, обусловленными

изменением формы канала и конструктивных элементов. На рисунке 3.9 (б) представлен переход воздушного потока из прямолинейного участка в область круговых каналов. В данной зоне наблюдается перераспределение скоростей и появление выраженной тангенциальной составляющей скорости, обусловленной закручиванием потока. На рисунке 3.9 (в) показана структура воздушного потока в камерах деагломерации частиц и выходном канале ингалятора. Поток приобретает турбулентный характер с высоким значением скорости и выраженным ускорением в выходной части устройства.

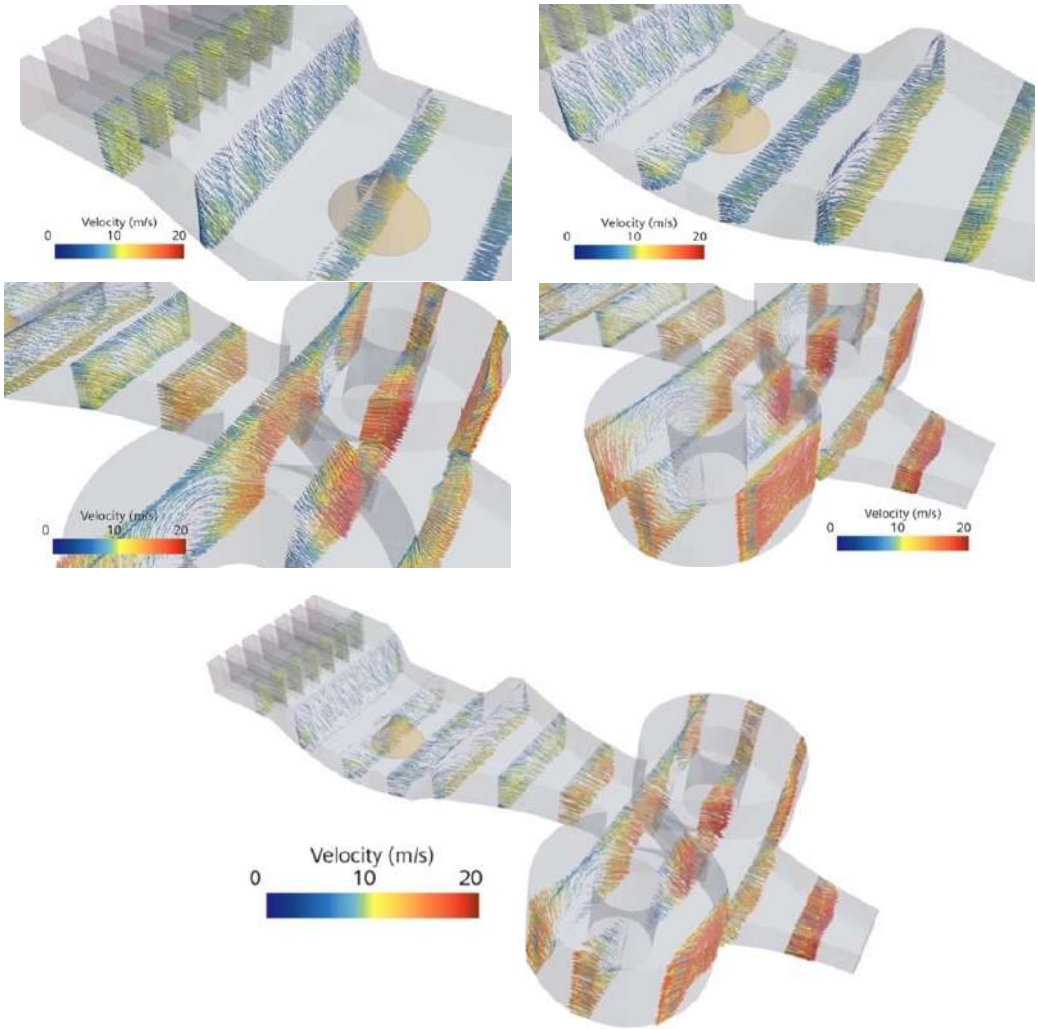
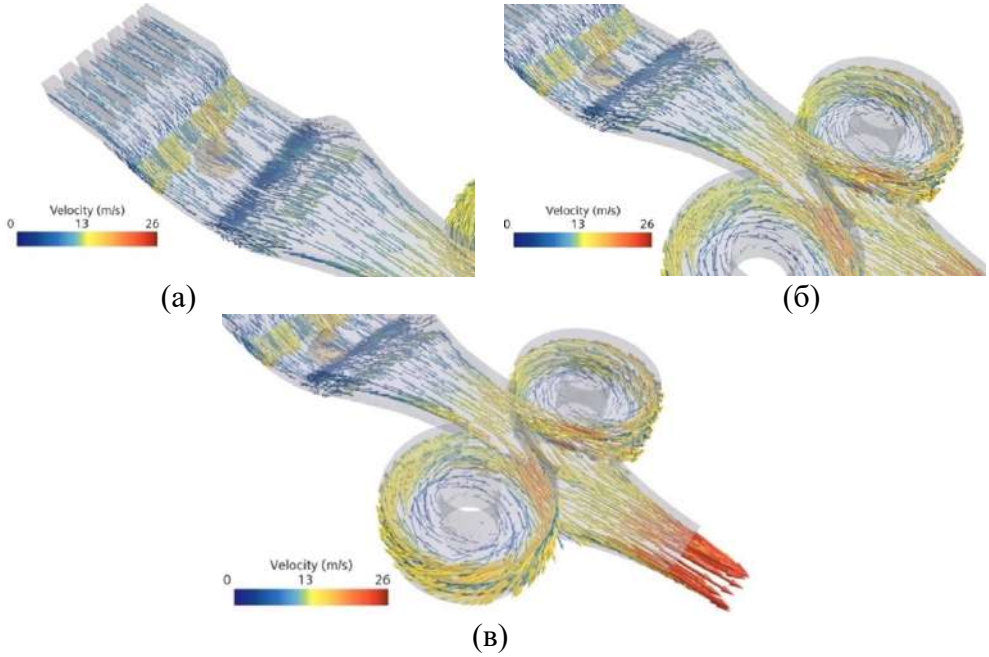


Рисунок 3.8 – Результаты расчета векторного поля скоростей воздушного потока в отдельных сечениях ингалятора



(а) (б)

(в)

Рисунок 3.9 – Результаты расчета векторного поля скоростей воздушного потока в ингаляторе: (а) входная часть; (б) камеры деагломерации частиц; (в) выходная часть

Результаты моделирования показывают, что конструкция дозирующего устройства обеспечивает формирование турбулентного потока в круговых каналах ингалятора, необходимого для эффективной деагломерации ингаляционного порошка и образования респирабельного аэрозоля.

3.4 Вычислительный эксперимент, имитирующий работу дозирующего устройства, при разных расходах аэрирующего потока

Пиковая скорость вдоха может существенно варьироваться в зависимости от состояния пациента. У пациентов с туберкулезом на ранней стадии, без выраженного нарушения функции легких, пиковая скорость вдоха может достигать 50–60 л/мин, тогда как при прогрессировании заболевания, а также у пожилых людей, детей и пациентов с ограниченными возможностями объёмный расход воздуха может снижаться до 25–40 л/мин. В связи с этим, был проведен комплекс вычислительных экспериментов, имитирующий работу дозирующего устройства при разных расходах аэрирующего потока (л/мин): 25; 30; 40; 50; 60.

Для каждого из выбранных режимов рассчитывалась скорость потока воздуха, исходя из площади поперечного сечения ингаляционного канала S = 26,6 мм^2 по уравнению:

$$v = \frac{Q}{S} \tag{3.23}$$

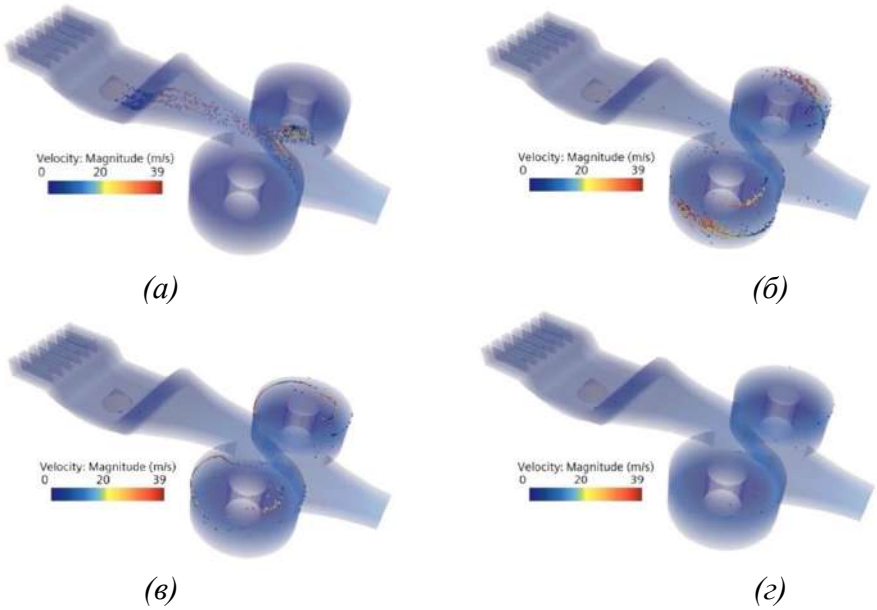
где Q – объёмный расход воздуха, м³/с; S – площадь сечения, м²; v – скорость на выходе, м/с, используемая в граничном условии *Velocity Outlet.*

Рассчитанные значения скорости на выходе из ингалятора приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Расчет скорости на выходе из ингалятора

Расход воздуха (л/мин)	Скорость на выходе (м/с)
25	16.25
30	19.5
40	26.0
50	32.5
60	39.0

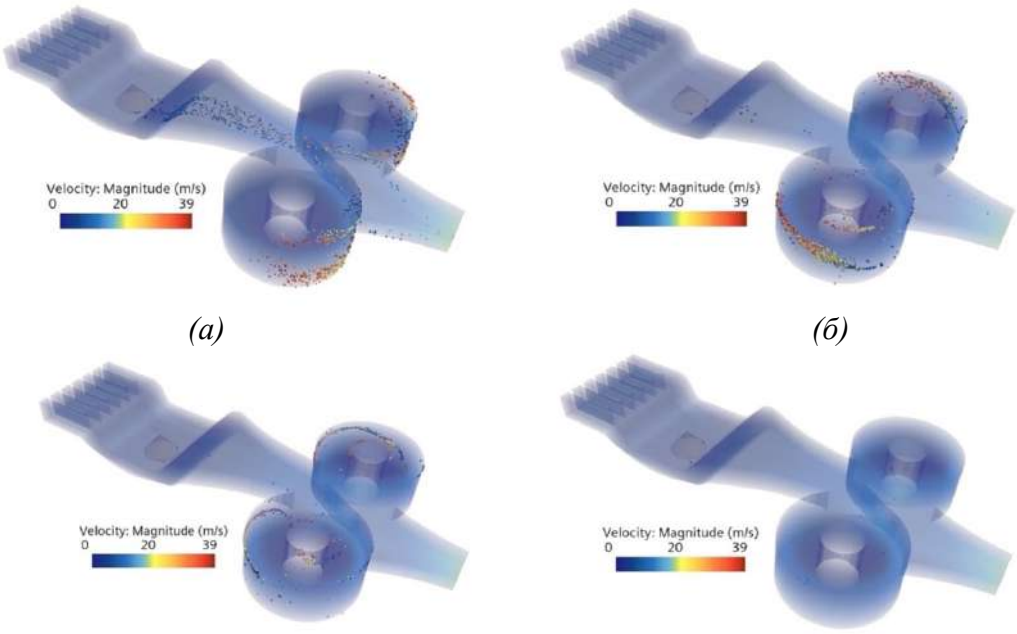
На рисунках 3.10–3.14 представлены результаты расчета положений частиц дисперсной фазы при разных расходах аэрирующего потока. Последовательность рисунков (а)–(г) позволяет проследить траекторию частиц по мере их переноса воздушным потоком через воздушные камеры деагломерации частиц к выходу из устройства.



(а) *(б)*

(в) *(г)*

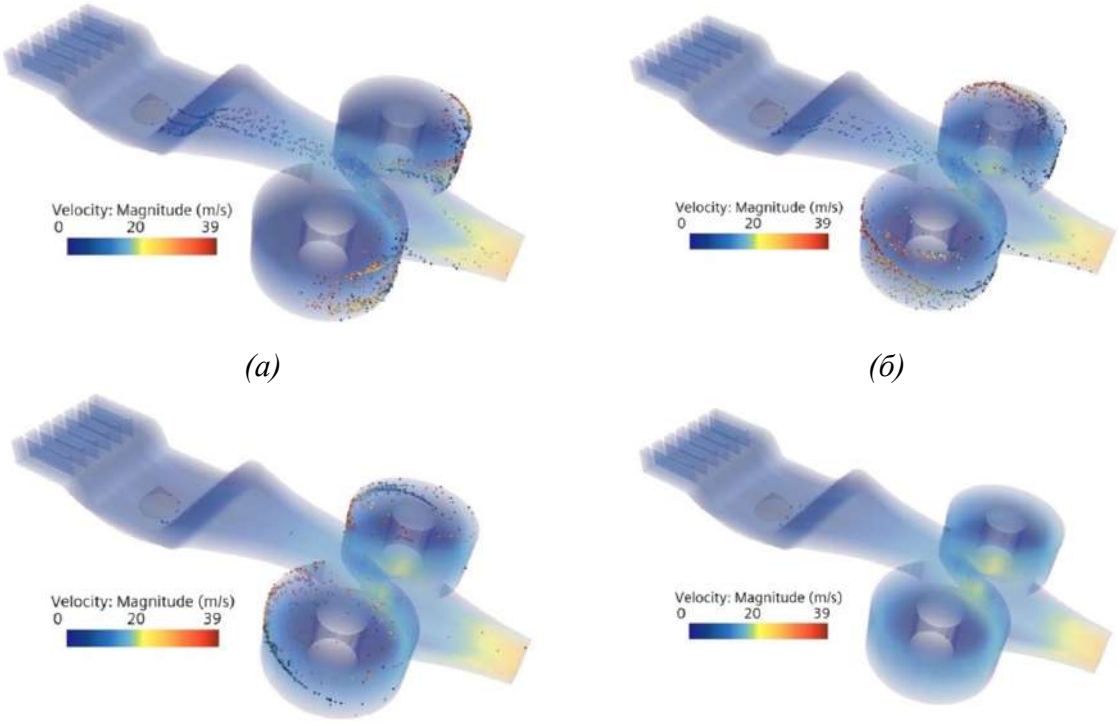
Рисунок 3.10 – Результаты расчета траекторий движения частиц дисперсной фазы при расходе воздуха *25 л/мин (скорость на входе 16.25 м/с)*



(а) *(б)*

(в) *(г)*

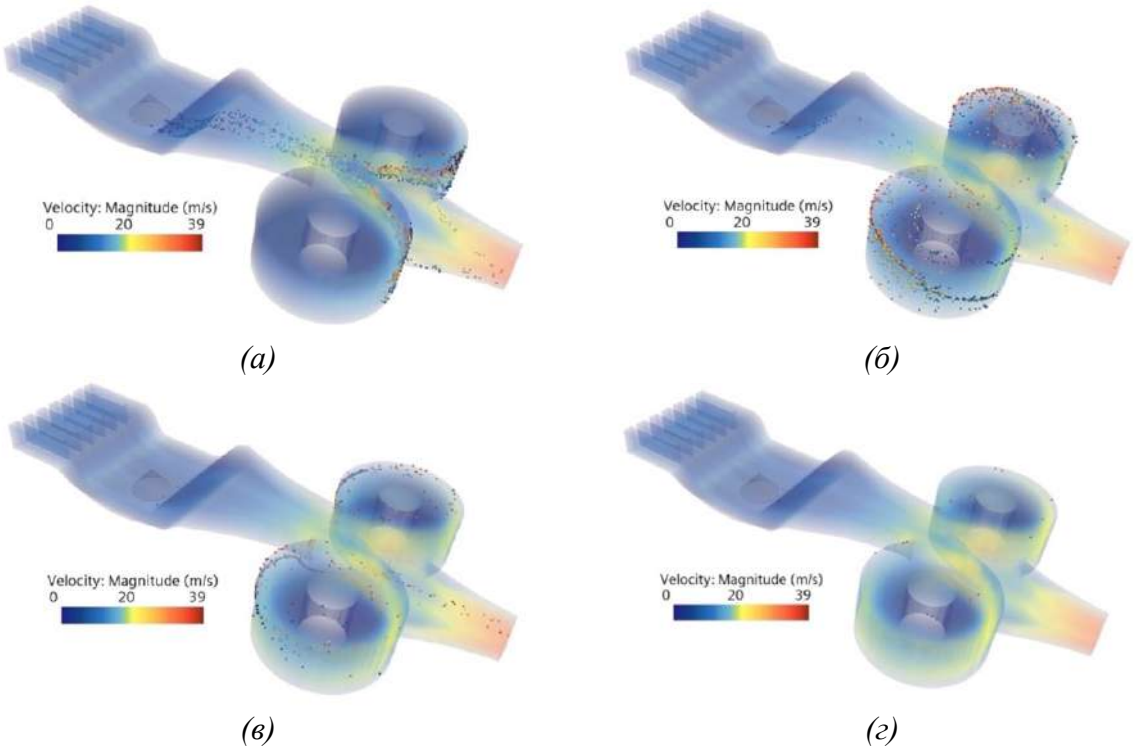
Рисунок 3.11 – Результаты расчета траекторий движения частиц дисперсной фазы при расходе воздуха *30 л/мин (скорость на входе 19.5 м/с)*



(а) *(б)*

(в) *(г)*

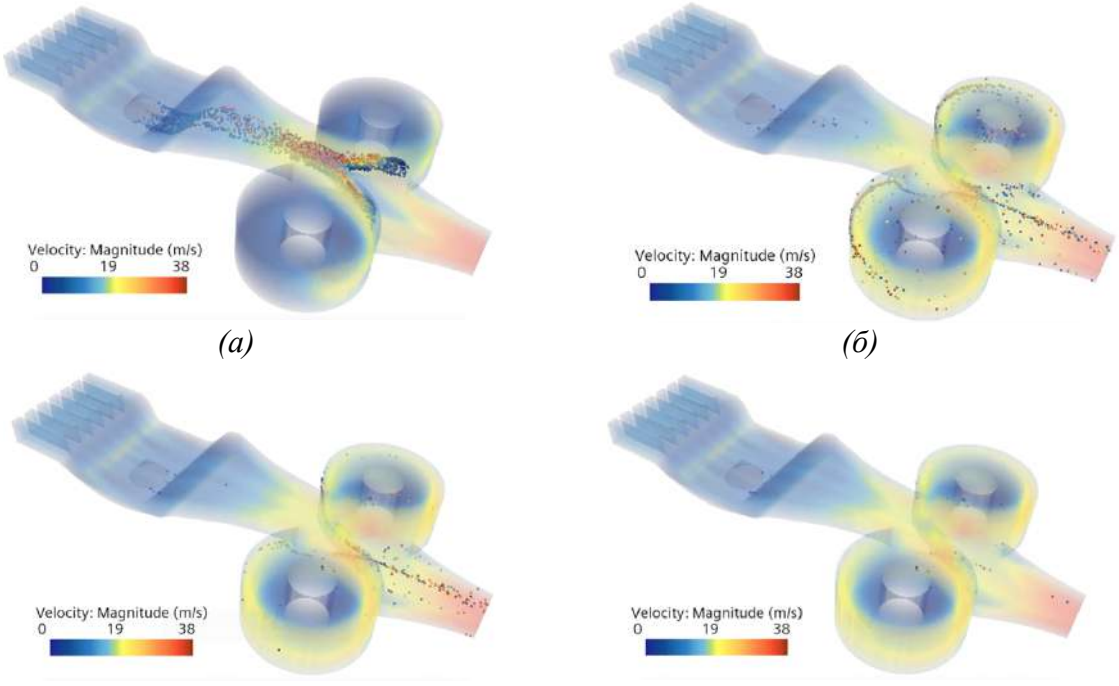
Рисунок 3.12 – Результаты расчета траекторий движения частиц дисперсной фазы при расходе воздуха *40 л/мин (скорость на входе 26 м/с)*



(а) *(б)*

(в) *(г)*

Рисунок 3.13 – Результаты расчета траекторий движения частиц дисперсной фазы при расходе воздуха 50 *л/мин (скорость на входе 32.5 м/с)*



(а) *(б)*

(в) *(г)*

Рисунок 3.14 – Результаты расчета траекторий движения частиц дисперсной фазы при расходе воздуха *60 л/мин (скорость на входе 39 м/с)*

Анализ результатов показал, что при всех рассмотренных режимах обеспечивается перенос частиц порошковой композиции к выходу из устройства, что свидетельствует о работоспособности предложенной конструкции. Застойных зон в конструкции ингалятора не выявлено.

3.5 Прототип дозирующего устройства, активируемого вдохом

На рисунке 3.15 представлен изготовленный прототип дозирующего устройства, активируемого вдохом.



Рисунок 3.15 – Прототип индивидуального дозирующего устройства

Дозирующее устройство изготовлено методом трехмерной печати с использованием лазерной стереолитографии на 3D - принтере *Phrozen Shuffle XL Lite.* Для изготовления ингалятора использовался фотополимерный материал компании *Harz Labs.*

3.6 Апробация дозирующего устройства, активируемого вдохом

3.6.1 Оценка степени высвобождения требуемой дозы и доли респирабельной фракции



Рисунок 3.16 – Подключение ингалятора к импактору через переходник

Для оценки степени высвобождения требуемой дозы и доли респирабельной фракции использовали каскадный импактор нового поколения (*Приложение 1*) [7]. Каскадный импактор представляет собой физическую модель, имитирующую прохождение частиц ингаляционного препарата по нижним дыхательным путям. Данное оборудование включено в государственную фармакопею Российской Федерации и других стран. Устройство

подключали к импактору через переходник, имитирующий гортань, созданный с учетом особенностей конструкции ингалятора и изготовленный методом 3D-печати (рисунок 3.16).

Объёмный расход воздуха в системе составлял 60 л/мин.

Для проведения экспериментов были исследованы два образца-плацебо с немодифицированной кинетикой высвобождения (раздел 2.1.3, таблица 2.14, состав №1 и №2). Масса навески, загружаемой в ингалятор, составляла 200 мг.

Результаты исследования аэродинамических характеристик ингаляционных композиций представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Результаты исследований аэродинамических характеристик прототипов лекарственной формы

Показатель	Массовая доля, %	
	Образец 1	Образец 2
Высвобожденная доза порошка из ингалятора от загрузки, %	85	90
Респирабельная фракция порошка, %	24	29
Распределение порошка по ступеням импактора от массы порошка, доставленного в импактор, %:		
Ступень 1 ($d_{аэрод.}$> 8,06 мкм)	76	71.1
Ступень 2 ($d_{аэрод.}$= 4.46 – 8.06 мкм)	13.31	12.72
Ступень 3 ($d_{аэрод.}$= 2.82 – 4.46мкм)	5.21	6.11
Ступень 4 ($d_{аэрод.}$= 1.66 – 2.82 мкм)	1.92	3.25
Ступень 5 ($d_{аэрод.}$= 0.94 – 1.66 мкм)	1.10	2.56
Ступень 6 ($d_{аэрод.}$= 0.55 – 0.94 мкм)	0.96	1.87
Ступень 7 ($d_{аэрод.}$= 0.34 – 0.55 мкм)	0.55	1.48
МДС ($d_{аэрод.}$ < 0,34 мкм)	0.96	0.89

Полученные результаты подтверждают работоспособность разработанной конструкции ДПИ: высвобождаемая доза для обоих образцов составила 85–90%. Однако доля респирабельной фракции составила 24–29%, что не соответствует данным микроскопии. Вероятной причиной является электростатическое притяжение и агломерация частиц, вследствие чего они не достигают дальних каскадных ступеней импактора. В связи с этим на следующем этапе был применён подход, основанный на введении в состав инертного носителя, выполняющего функцию дезагрегатора.

3.6.2 Оценка степени высвобождения требуемой дозы и доли респирабельной фракции при введении в состав крупной фракции лактозы

Распространенным подходом для улучшения текучести и дисперсии частиц является формирование композиций из смесей, в состав которых входят крупные частицы, выполняющие роль носителя. Из литературных данных [222] известно, что в таких смесях более крупные частицы при вдыхании подхватывают более мелкую фракцию, что способствует лучшему извлечению дозы из дозирующего устройства. Силы, действующие между частицами в смеси – силы адгезии и когезии, должны быть достаточно слабыми, чтобы предотвратить сегрегацию, с одной стороны, и достаточно интенсивными, чтобы предотвратить неполное высвобождение дозы лекарственного средства, с другой. При соблюдении этих условий крупные частицы носителя будут осаждаться в гортани, а мелкая фракция, отделяясь от них, проникать в глубокие отделы легких [223].

Для проведения испытаний два образца были смешаны с лактозой двух типов: *InhaLac®70, InhaLac®120* (производитель *Meggle, Germany*) в различных концентрациях 0,5% и 2%. Используемые марки лактозы отличаются гранулометрическим составом (мкм): *InhaLac®70* (D_{10}=110–160; D_{50}=180–250; D_{90}=270–340); *InhaLac®120* (D_{10}=70–105; D_{50}=110–155; D_{90}=160– 215).

Результаты исследования представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Среднее значение высвобожденной дозы ингаляционного порошка с введением в состав лактозы

Тип лактозы	*InhaLac®70*		*InhaLac®120*	
Концентрация	0.5%	2%	0.5%	2%
№ образца	Среднее значение высвобожденной дозы порошка из ДПИ от загрузки, %			
Образец 1	86.7±6	88±5	87.8±4	88.8±4
Образец 2	90.7±4	90.8±4	90.4±3	95±2

Дозирующее устройство подключали к системе вакуумирования для имитации вдоха. Масса навески порошка составляла 200 мг. Для каждого набора параметров было проведено от трех до пяти экспериментов.

Анализ экспериментальных данных показал, что добавление лактозы способствует более эффективному извлечению порошка (рисунок 3.17, рисунок 3.18). Наилучший результат достигнут при смешении 2% лактозы марки *InhaLac®120* с образцом №2 – высвобождаемая доза составляет 95±2%.



Рисунок 3.17 – Результаты экспериментов: образец №1 без добавления носителя (слева); образец №1 с 2% InhaLac®120 (справа)

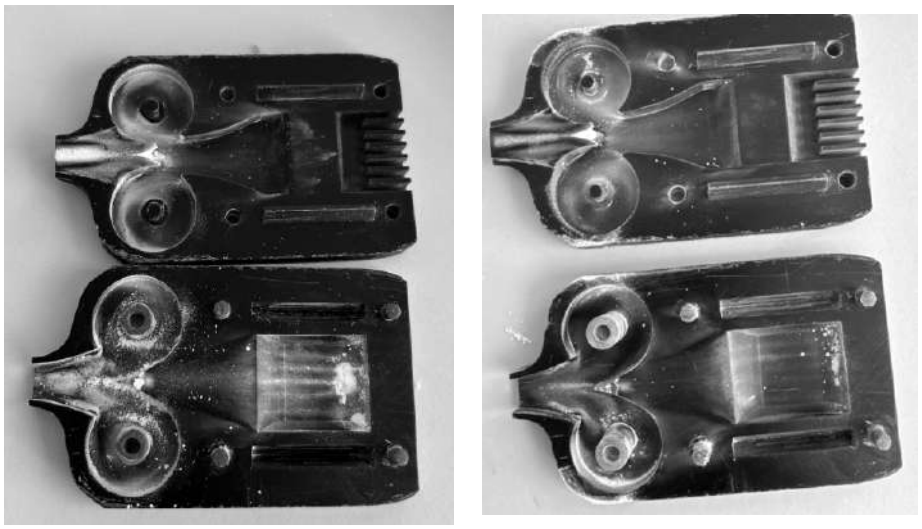


Рисунок 3.18 – Результаты экспериментов: образец №2 без добавления носителя (слева); образец №2 с 2% InhaLac®120 (справа)

После предварительного подбора оптимального типа носителя и композиции, были проведены испытания на каскадном импакторе нового поколения для оценки респирабельной фракции. Испытания на импакторе

были проведены в четырёх повторностях. Скорость воздушного потока в системе была установлена 60 л/мин.

Масса навески порошка составляла 200 мг. Результаты экспериментов представлены в таблице 3.6 и на рисунке 3.19.

Таблица 3.6 – Результаты проведения испытаний на каскадном импакторе: смесь порошковой композиции № 2 с лактозой 2% InhaLac®120

Показатель	Массовая доля, %			
	1	2	3	4
Высвобожденная доза порошка из ингалятора от загрузки, %	97.5	97	97	96.5
Респирабельная фракция порошка, %	72.1	70.4	69.1	73.9
Распределение порошка по ступеням импактора от массы порошка, доставленного в импактор, %:				
Ступень 1 ($d_.$ > 8.06 мкм)	27.8	29.6	29.6	25.6
Ступень 2 ($d_.$ = 4.46 – 8.06 мкм)	33.4	32.5	36.0	37.8
Ступень 3 ($d_.$ = 2.82 – 4.46мкм)	25.6	26.7	20.1	21.1
Ступень 4 ($d_.$ = 1.66 – 2.82 мкм)	7.8	6.7	10.6	11.1
Ступень 5 ($d_.$ = 0.94 – 1.66 мкм)	2.2	2.9	1.3	1.3
Ступень 6 ($d_.$ = 0.55 – 0.94 мкм)	1.1	0.9	1.3	1.9
Ступень 7 ($d_.$ = 0.34 – 0.55 мкм)	0.8	0.5	0.6	0.7
МДС ($d_.$ < 0.34 мкм)	1.1	0.3	0.5	0.6

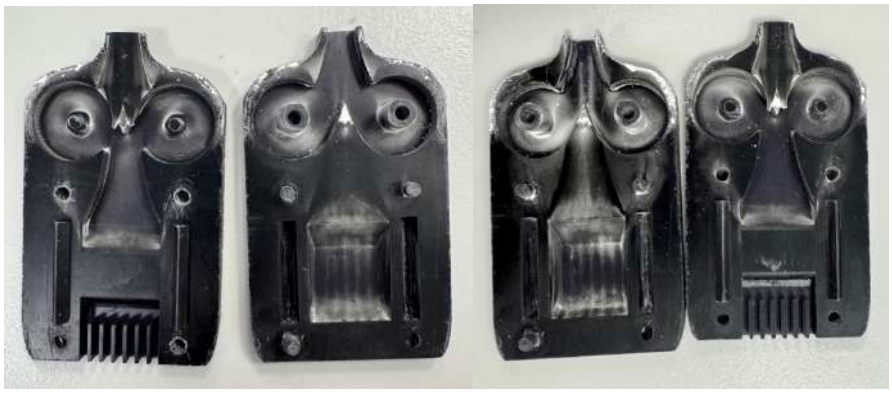


Рисунок 3.19 – Результаты проведения испытаний на каскадном импакторе: смесь порошковой композиции № 2 с лактозой 2% *InhaLac®120*

Было установлено, порошок практически полностью извлекается из дозирующего устройства: высвобождаемая доза составляет 96–97 % от массы загрузки, а респирабельная фракция частиц – 69–74 %.

3.7 Апробация дозирующего устройства при разных расходах аэрирующего потока

Для проведения экспериментов при разных расходах аэрирующего потока была использована ингаляционная композиция№ 2, содержащая изониазид и пиразинамид, смешанная с лактозой *InhaLac®120* в 2 % соотношении. Для каждого набора параметров было проведено от 3 до 5 экспериментов.

В таблице 3.7 и рисунке 3.20 представлены результаты проведения испытаний на каскадном импакторе при разных расходах аэрирующего потока.

Таблица 3.7 – Результаты проведения испытаний на каскадном импакторе: смесь порошковой композиции № 2, содержащей изониазид и пиразинамид, с 2% лактозой *InhaLac®120* при разных расходах аэрирующего потока

Показатель	Массовая доля, %		
Расход аэрирующего потока, л/мин	25	40	60
Высвобожденная доза порошка из ингалятора от загрузки, %	87	96	97
Респирабельная фракция порошка, %	57.5	59.7	60.3
Распределение порошка по ступеням импактора от массы порошка, доставленного в импактор, %:			
Ступень 1	21.1	19.0	18.6
Ступень 2	20.9	20.9	20.0
Ступень 3	32.1	29.7	31.9
Ступень 4	18.2	24.8	24.7
Ступень 5	4.1	4.1	3.7
Ступень 6	3.1	1.1	0.7
Ступень 7	0.3	0.5	0.4
МДС	0.2	0	0

Анализ полученных значений, позволяет сделать вывод, о работоспособности разработанной конструкции в широком диапазоне скоростей аэрирующего потока, поскольку высвобождаемая доза составила 87–97%, а доля респирабельной фракции – 57–60%.



(а) (б) (в) (г)

Рисунок 3.20 – Результаты проведения испытаний на каскадном импакторе: смесь порошковой композиции № 2, содержащей изониазид и пиразинамид, с лактозой 2% InhaLac®120 при разных расходах аэрирующего потока: а) до испытаний б) 25 л/мин; в) 40 л/мин; г) 60 л/мин

Как показано на рисунке 3.20, порошок практически полностью извлекается из дозирующего устройства, что свидетельствует о работоспособности конструкции при разных скоростях аэрирующего потока.

Выводы по главе 3

В результате выполненного моделирования установлено, что предложенная конструкция дозирующего устройства, активируемого вдохом, работоспособна в широком диапазоне расходов аэрирующего потока, соответствующих различным условиям вдоха пациента. Во всех исследуемых режимах обеспечивается унос частиц порошковой композиции к выходу из устройства. Расчет числа Рейнольдса в характерных сечениях свидетельствует о реализации переходного и турбулентного течения, способствующего деагломерации частиц.

Изготовление и апробация прототипа подтверждают перспективность предложенной конструкции для ингаляционной доставки порошковых препаратов.

По результатам исследований опубликованы статьи и тезисы конференций [126,217,223].

Глава 4 Разработка фармакокинетической и фармакодинамической модели

В соответствии со стратегией решения поставленных задач диссертационной работы (рисунок 1.20 – задача IV) в главе 4 были разработаны фармакокинетическая и фармакодинамическая модели с учетом ингаляционного введения изониазида. На их основе осуществлен расчёт концентрации изониазида в плазме, эпителиальной легочной жидкости и камере клеток легких. Для сопоставления эффективности перорального и ингаляционного путей введения выполнено совместное фармакокинетическое-фармакодинамическое (ФК/ФД) моделирование динамики гибели бактериальной популяции при пероральном и ингаляционном введении изониазида в течение 2, 10 и 30 дней терапии. Проведен расчет динамики бактериальной популяции при ингаляционном введении изониазида в диапазоне доз 15–450 мг/сут при ежедневном введении в течение 30 и 180 дней.

4.1 Камерная модель фармакокинетики для перорального введения и идентификация ее параметров

Для математического описания фармакокинетики изониазида использована многокамерная модель из работы Lalande [224]. На первом этапе проведена идентификация параметров модели для перорального пути введения, поскольку доступны соответствующие экспериментальные данные [225]. Модель включает четыре компартмента (рисунок 4.1): абсорбционный (желудочно-кишечный тракт), плазма крови, эпителиальная легочная жидкость (ЛЖ) и клетки легких (КЛ). Из абсорбционного компартмента препарат поступает в системный кровоток и далее распределяется в ЛЖ и КЛ; элиминация осуществляется из камеры плазмы. Таким образом, модель отражает ключевые фармакокинетические процессы: абсорбцию, распределение между тканями и элиминацию [226].



Рисунок 4.1 – Структура многокамерной ФК-модели, учитывающая пероральное введение препарата

ФК-модель, учитывающая пероральное введение препарата, описывается с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dX_a}{dt} = -k_a X_a \quad (4.1)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = k_a X_a - k_e X_1 - k_{12} X_1 + k_{21} X_2 \quad (4.2)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} X_1 - k_{21} X_2 - k_{23} X_2 + k_{32} X_3 \quad (4.3)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{23} X_2 - k_{32} X_3 \quad (4.4)$$

где X_a, X_1, X_2, X_3 – количество изониазида в камере десорбции, плазме, эпителиальной легочной жидкости и клетках легких соответственно (мг); k_a – константа скорости абсорбции (ч$^{-1}$); k_{el} – константа скорости элиминации; k_{12}, k_{23}, k_{21} и k_{32} – константы скоростей перераспределения изониазида между компартментами (ч$^{-1}$).

На основании анализа опубликованных данных обоснованы следующие диапазоны констант: k_a = 0.34–5.08 ч$^{-1}$ [227]; k_{el} = 0.13–4.35 ч$^{-1}$; k_{12} = 1–20 ч$^{-1}$; k_{21} = 1– 20 ч$^{-1}$ [224].

Определение параметров модели проводили по опубликованным данным клинических исследований (рисунок 4.2) [225]: у группы пациентов после перорального приема 300 мг изониазида измеряли концентрацию препарата в плазме и клетках легких в разные моменты времени. Высокая межиндивидуальная вариабельность концентраций (0–4.5 мг/л в плазме, 0–1.6 мг/л в клетках легких) обусловлена совокупностью факторов: различиями скорости метаболизма по фенотипу NAT2 (быстрые/медленные

ацетиляторы), состоянием печени и иммунной системы, колебаниями всасывания из ЖКТ, а также гетерогенностью перфузии и барьерных свойств легочной ткани. В результате при одинаковой дозе наблюдается широкий разброс концентраций [226].

Оптимизацию параметров проводили методом наименьших квадратов (функция *scipy.optimize.minimize; библиотека SciPy)*. Получены следующие значения: $k_a = 0.57$ ч$^{-1}$, $k_{el} = 0.44$ ч$^{-1}$, $k_{12} = 4.0$ ч$^{-1}$, $k_{21} = 7.1$ ч$^{-1}$. Следующие значения параметров были взяты из литературных данных: $k_{23} = 9.266$ ч$^{-1}$; $k_{32} = 11.276$ ч$^{-1}$; $V_{plasma} = 51.3$ л; $V_{ЛЖ} = 49.9$ л; $V_{КЛ} = 53.7$ л. На рисунке 4.2 приведено сопоставление фармакокинетической модели с клиническими данными: концентрация изониазида в плазме и легких после перорального введения 300 мг изониазида.

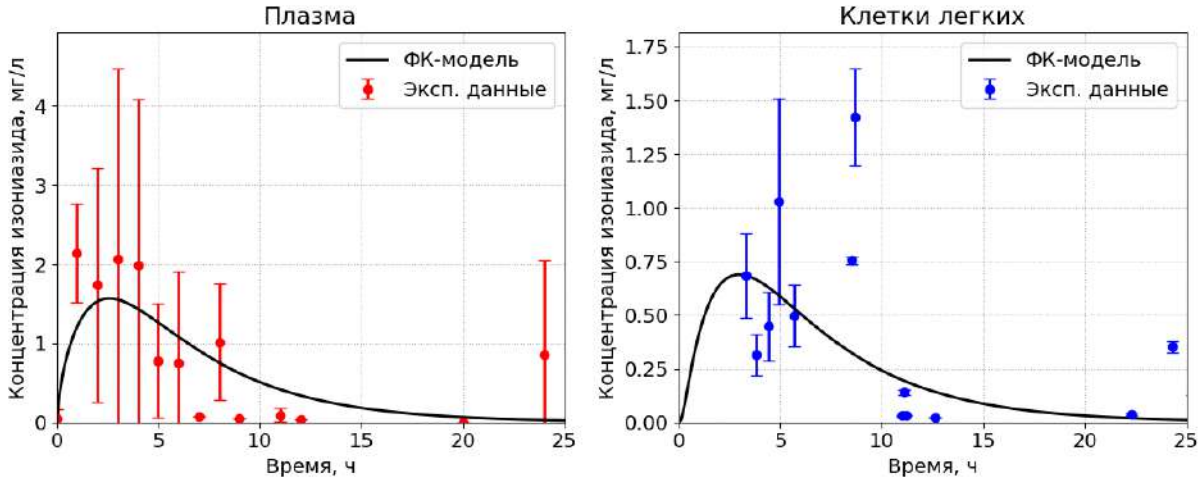


Рисунок 4.2 – Сопоставление фармакокинетической модели с клиническими данными [225]: концентрация изониазида в плазме и легких после перорального введения 300 мг изониазида

Модель воспроизводит ожидаемую кинетику: фазу абсорбции с быстрым нарастанием концентрации и последующей элиминацией.

4.2 Камерная модель для ингаляционного введения

На втором этапе структура фармакокинетической модели, описывающая пероральное введение, была модифицирована для ингаляционного введения

препарата (рисунок 4.3). Из камеры десорбции препарат поступает непосредственно в эпителиальную легочную жидкость, далее лекарственное вещество распределяется между плазмой и клетками легких; элиминация осуществляется из камеры плазмы [226].



Рисунок 4.3 – Структура многокамерной ФК-модели, описывающая ингаляционное введение препарата

Математическое описание модифицированной модели представлено системой уравнений:

$$\frac{dX_{lung}}{dt} = -k_{lung}X_{lung} \quad (4.5)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{el}X_1 - k_{12}X_1 + k_{21}X_2 \quad (4.6)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 - k_{23}X_2 + k_{32}X_3 + k_{lung}X_{lung} \quad (4.7)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{23}X_2 - k_{32}X_3 \quad (4.8)$$

где X_{lung}, X_1, X_2, X_3 – количество изониазида в камере десорбции, плазме, эпителиальной легочной жидкости (ЛЖ) и клетках легких (КЛ) соответственно (мг); k_{lung} – константа скорости абсорбции ($ч^{-1}$); k_{el} – константа скорости элиминации; k_{12}, k_{23}, k_{21} и k_{32} – константы скоростей перераспределения изониазида между компартментами ($ч^{-1}$).

Для расчета константы абсорбции использовали экспериментальные данные по высвобождению изониазида из пролонгированной формы препарата, поскольку ее фармакокинетика является наиболее критичной. Важно, чтобы концентрация препарата оставалась в пределах терапевтического окна: выход за его верхнюю границу (из-за возможного накопления) или нижнюю (из-за недостаточно высокой скорости

высвобождения) может привести к развитию побочных эффектов и резистентности у микобактерий.

Профиль высвобождения имеет двухфазный характер: примерно 70 % высвобождается за первые три часа, остальная часть – в течение суток. Профиль высвобождения описывается системой двух линейных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dY_1}{dt} = -k_1 Y_1 & (4.9) \\ \frac{dY_2}{dt} = -k_2 Y_2 & (4.10) \end{cases}$$

где (4.9) – быстрая фаза; (4.10) – медленная фаза; k_1, k_2 – константы скоростей высвобождения изониазида (ч$^{-1}$); Y_1, Y_2 – доля высвободившегося изониазида $(Y_1 + Y_2 = 1)$.

Определение параметров k_1, k_2 выполняли методом наименьших квадратов с использованием функции *scipy.optimize.minimize*. Численное решение уравнений осуществляли с помощью функции *solve_ivp (SciPy)*. Поступление препарата в легочную жидкость описывали с помощью уравнения:

$$k_{lung} = k_1 Y_1 + k_2 Y_2 \quad (4.11)$$

Полученные параметры: $k_1 = 2.197$ ч$^{-1}$; $k_2 = 0.293$ ч$^{-1}$; $Y_1 = 0.66D$; $Y_2 = 0.34D$.

На рисунке 4.4 показано сопоставление расчётной кривой высвобождения изониазида с экспериментальными данными.

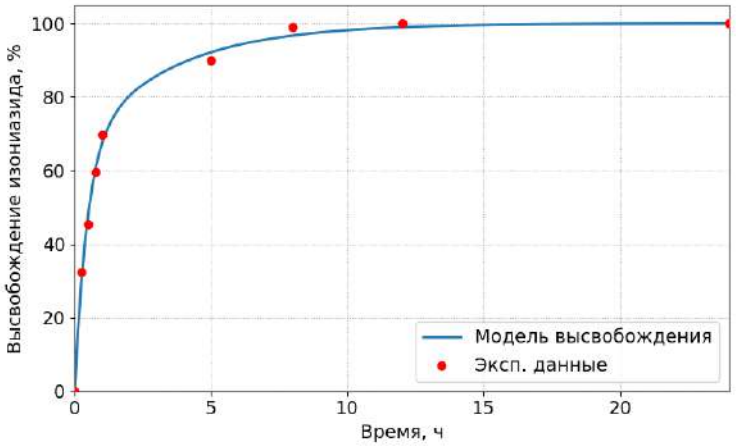


Рисунок 4.4 – Сопоставление расчётной кривой высвобождения изониазида с экспериментальными данными

Расчетная модель, представленная на рисунке 4.4, адекватно описывает

экспериментальные данные высвобождения изониазида из пролонгированной формы препарата.

4.3 Фармакодинамическая модель

Среди ключевых показателей при оценке ингаляционных препаратов особое значение имеет их эффективность. Для терапии туберкулеза конечным критерием эффективности считается снижение бактериальной нагрузки до уровня, при котором дальнейшее развитие инфекции становится невозможным [226].

В качестве показателя ранней бактерицидной активности (РБА) противотуберкулезных препаратов используют скорость снижения числа колониеобразующих единиц (КОЕ) в мокроте в первые двое суток терапии, которая рассчитывается по уравнению:

$$\text{РБА} = \frac{[log_{10} B_E(t_1) - log_{10} B_E(t_2)]}{(t_2 - t_1)} \qquad (4.12)$$

где $B_E(t_1)$ и $B_E(t_2)$ – количество внеклеточных бактерий, рассчитанное непосредственно перед введением дозы, в момент t_1 и t_2 соответственно [228].

Из литературных данных известно, что популяция *Mycobacterium tuberculosis* может локализоваться как во внеклеточном пространстве, так и внутри клеток легких [229–231]. Различия в расположении бактерий определяют скорость их роста, чувствительность к препаратам и механизмы активации иммунного ответа. В работе [224] были предложены две фармакодинамические модели: *упрощенная и расширенная*.

Упрощенная фармакодинамическая модель (уравнение (4.13)) позволяет воспроизвести ключевые закономерности изменения бактериальной нагрузки во времени, учитывая одновременно процессы роста и гибели бактерий в зависимости от концентрации препарата в эпителиальной легочной жидкости:

$$\frac{dN}{dt} = K_{gmax} N \left(1 - \frac{N}{N_{max}}\right)\left(1 - \frac{C^{\alpha_g}}{C_{50}^{\alpha_g} + C^{\alpha_g}}\right) - K_{kmax} N \frac{C^{\alpha_k}}{C_{50}^{\alpha_k} + C^{\alpha_k}} \qquad (4.13)$$

где K_{gmax} – константа максимальной скорости роста бактерий, 0.03 ч$^{-1}$ [232], [233]; N_{max} – максимальное число бактерий, 10^9 [229]; α_g и α_k – эмпирические коэффициенты Хилла, определяющие степень крутизны сигмойды, 6.07 и 1.27 соответственно [234]; $C_{50}^{\alpha_g}$, $C_{50}^{\alpha_k}$ – медианное значение эффективной концентрации препарата, 3.24 и 0.02 мг/л соответственно [234], [235]; K_{kmax} – константа максимальной скорости гибели бактерий, 0.096 ч$^{-1}$ [235].

Расширенная ФД-модель объединяет фармакодинамическое действие изониазида с иммунной моделью авторов *Marino и Kirschner* [229]. Иммунная модель учитывает ключевые элементы клеточного иммунного ответа на бактерии *M. tuberculosis* – макрофаги, Т-лимфоциты, цитокины и дендритные клетки. Такое сочетание ФК/ФД-модели с иммунной моделью позволяет описывать не только раннюю бактерицидную активность, но и исследовать влияние различных режимов дозирования на долгосрочную динамику инфекции. Концентрации изониазида в легочной жидкости и клетках легких определялись по фармакокинетической модели (уравнения (4.5) – (4.8)).

Динамика *внеклеточных бактерий* (B_E) в эпителиальной легочной жидкости описывается уравнением:

$$\frac{dB_E}{dt} = K_{gmax(E)}B_E\left(1-\frac{B_E}{B_{Emax}}\right)\left(1-\frac{C_{ЛЖ}^{\alpha_g}}{C_{50g}^{\alpha_g}+C_{ЛЖ}^{\alpha_g}}\right) - K_{kmax(E)}B_E\frac{C_{ЛЖ}^{\alpha_k}}{C_{50k}^{\alpha_k}+C_{ЛЖ}^{\alpha_k}} -$$
$$- k_{15}M_AB_E - k_{18}M_RB_E + k_{14}N_1M_I\left(\frac{\frac{T_T}{M_I}}{\frac{T_T}{M_I}+C_4}\right) + k_{17}NM_I\left(\frac{B_I^m}{B_I^m+(NM_I)^m}\right) - \quad (4.14)$$
$$-k_2\left(\frac{N}{2}\right)M_R\left(\frac{B_E}{B_E+C_9}\right) - d_{12}B_EIDC$$

Динамика *внутриклеточных бактерий* (B_I) в клетках легких описывается уравнением:

$$\frac{dB_I}{dt} = K_{gmax(I)}B_I\left(1-\frac{B_I}{B_I^m+(NM_I)^m}\right)\left(1-\frac{C_{КЛ}^{\alpha_g}}{C_{50g}^{\alpha_g}+C_{КЛ}^{\alpha_g}}\right) - K_{kmax(I)}B_I\frac{C_{КЛ}^{\alpha_k}}{C_{50k}^{\alpha_k}+C_{КЛ}^{\alpha_k}} -$$
$$-k_{17}NM_I\left(\frac{B_I^m}{B_I^m+(NM_I)^m}\right) + k_2\left(\frac{N}{2}\right)M_R\left(\frac{B_E}{B_E+C_9}\right) - k_{14}N_1M_I\left(\frac{\frac{T_T}{M_I}}{\frac{T_T}{M_I}+C_4}\right) \quad (4.15)$$

где $K_{gmax(E)}$ – константа максимальной скорости роста внеклеточных бактерий, 0.03 ч$^{-1}$ [232], [233]; $K_{gmax(I)}$ – константа максимальной скорости роста внутриклеточных бактерий, 0.015 ч$^{-1}$ [236]; $K_{kmax(E)}$ – константа максимальной скорости гибели внеклеточных бактерий,

0.096 ч$^{-1}$ [235]; $K_{kmax(I)}$ – константа максимальной скорости гибели внутриклеточных бактерий, 0.0085 ч$^{-1}$ [235]; N_{max} – максимальное количество бактерий в инфицированных макрофагах, 50 [229]; N_1 – среднее количество бактерий высвобождающихся после апоптоза, 20 [229]; m – константа Хилла, 2 [229]; $C_{50}^{\alpha_g}$, $C_{50}^{\alpha_k}$ – медианное значение эффективной концентрации препарата, 3.24 и 0.02 мг/л соответственно [234], [235]; k_2 – скорость инфицирования покоящихся макрофагов (M_R), 0.017 ч$^{-1}$ [229]; k_{14} – скорость уничтожения инфицированных макрофагов (M_I) *T*-клетками, 0.021 ч$^{-1}$ [237]; k_{15} – скорость гибели внеклеточных бактерий (B_E) активированными макрофагами (M_A), $5 \cdot 10^{-9}$ ч$^{-1}$ [238]; k_{17} – скорость гибели инфицированных макрофагов (M_I), 0.004 ч$^{-1}$ [239]; k_{18} – скорость уничтожения внеклеточных бактерий (B_E) покоящимися макрофагами (M_R), $5 \cdot 10^{-10}$ ч$^{-1}$ [238]; d_{12} – скорость фагоцитоза внеклеточных бактерий незрелыми дендритными клетками (*IDC*), $4 \cdot 10^{-9}$ ч$^{-1}$ [229]; μ_i – естественная скорость гибели инфицированных макрофагов, $4 \cdot 10^{-4}$ ч$^{-1}$ [240]; C_4 – константа полунасыщения для лизиса инфицированных макрофагов, 0.15 ч$^{-1}$[241]; C_9 – константа полунасыщения инфицирования покоящихся макрофагов M_R внеклеточными бактериями B_E, 10^6 ч$^{-1}$ [229].

Начальные уровни иммунных клеток соответствуют физиологическим значениям [229], [240]: M_R – количество покоящихся макрофагов, $5 \cdot 10^5$; M_I – количество инфицированных макрофагов, $2 \cdot 10^5$; M_A – количество активированных макрофагов, $1 \cdot 10^5$; T_T – общее количество *T*-клеток, $4 \cdot 10^3$; *IDC* – количество незрелых дендритных клеток, $5 \cdot 10^4$.

Обозначения переменных и параметров сохранены в соответствии с оригинальными моделями *Marino* и *Kirschner* [229] и *Lalande* [224].

4.4 Совместное решение ФК/ФД

Для сопоставления эффективности перорального и ингаляционного путей введения выполнено совместное ФК/ФД моделирование при следующем режиме терапии: ежедневное введение 300 мг изониазида 1 раз в сутки. Для перорального пути доля доставленного препарата принята равной 1. Для ингаляционного введения рассмотрены два сценария осаждения в легких:

– респирабельная фракция (РФ) составляет 60 %, что соответствует литературным данным о доле препарата, достигающего альвеол [242];

– доставка полной дозы препарата (РФ = 1) [226].

На рисунке 4.5 показана динамика гибели внеклеточной бактериальной популяции в течение 48 часов при дозировании 300 мг изониазида 1 раз в сутки. На рисунках 4.6–4.7 рассчитаны концентрации изониазида в эпителиальной легочной жидкости и плазме соответственно.

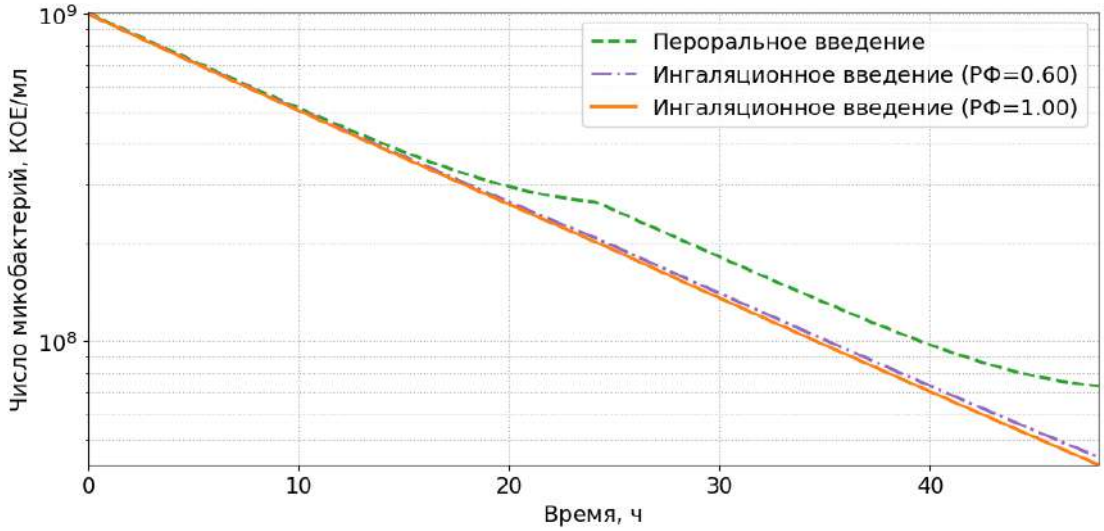


Рисунок 4.5 – Динамика гибели внеклеточной бактериальной нагрузки при введении 300 мг изониазида 1 раз в сутки в течение 48 ч: сравнение перорального и ингаляционного введения (РФ = 0.6; РФ = 1)

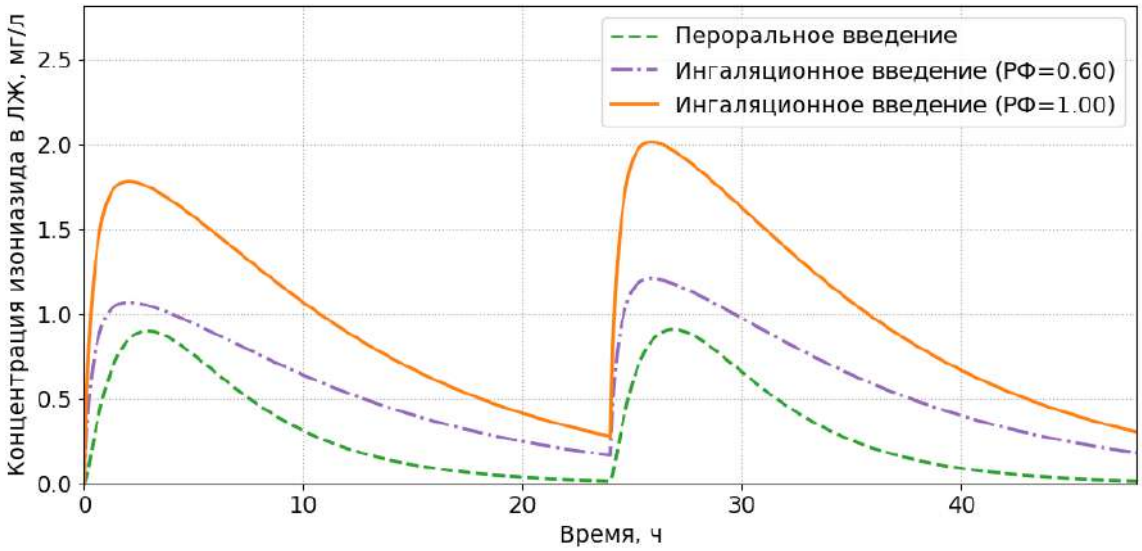


Рисунок 4.6 – Концентрация изониазида в эпителиальной легочной жидкости (ЛЖ) при введении 1 раз в сутки 300 мг в течение 48 ч: сравнение перорального и ингаляционного введения (РФ = 0.6; РФ = 1)

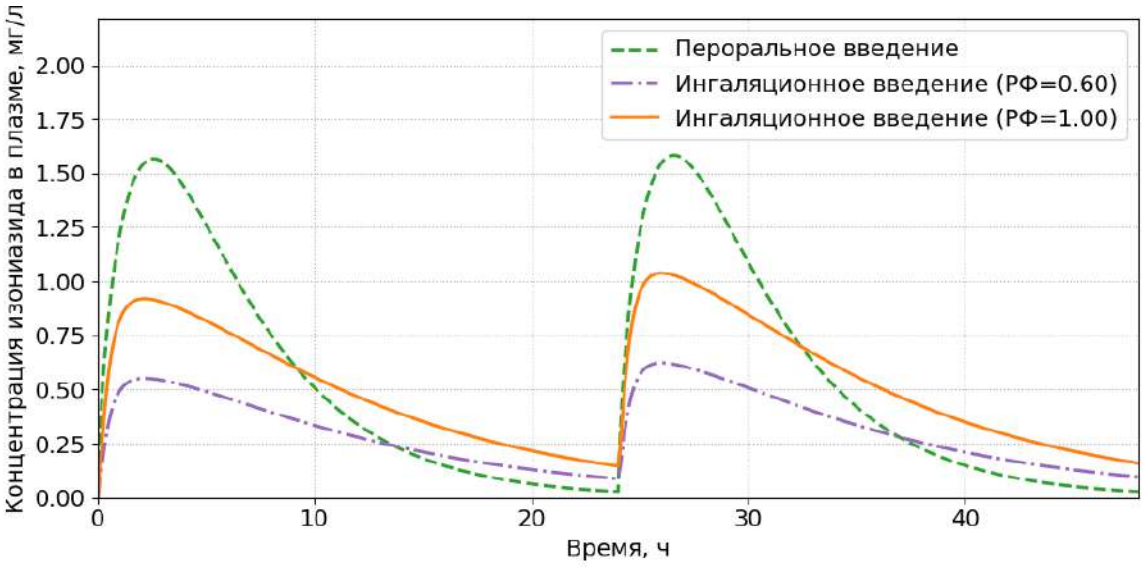


Рисунок 4.7 – Концентрация изониазида в плазме введении 300 мг 1 раз в сутки в течение 48 ч: сравнение перорального и ингаляционного введения (РФ = 0.6; РФ = 1)

Согласно результатам моделирования (рисунок 4.6, рисунок 4.7), ингаляционное введение 300 мг изониазида, независимо от доли доставляемого препарата, обеспечивает более высокие концентрации в эпителиальной легочной жидкости (C_{max} = 1.2–2 мг/л), по сравнению с пероральным путем (C_{max} = 0.91 мг/л), что приводит к более эффективному снижению численности внеклеточной бактериальной популяции. При этом концентрация в плазме при ингаляционной доставке существенно ниже C_{max} = 0.62 – 1.04 мг/л (при пероральном введении C_{max} = 1.58 мг/л), что указывает на снижение риска системных побочных эффектов. За первые двое суток ранняя бактерицидная активность изониазида составила: $РБА_{0-48}$ = 0.568 log_{10}КОЕ/мл/сут (пероральное введение); $РБА_{0-48}$ = 0.677 log_{10}КОЕ/мл/сут (ингаляционное введение, РФ = 0.6); $РБА_{0-48}$ = 0.688 log_{10}КОЕ/мл/сут (ингаляционное введение, РФ = 1), что согласуется с опубликованными клиническими данными [243]. Общая экспозиция препарата в эпителиальной легочной жидкости (AUC_{0-48}) за 48 часов составила: AUC_{0-48} = 15.31 мг·ч/л (пероральное введение), AUC_{0-48} = 29.06 мг·ч/л (ингаляционное введение, РФ = 0.6); AUC_{0-48} = 48.44 мг·ч/л (ингаляционное введение, РФ = 1), что свидетельствует о том, что в легких удерживается в 1.9–3.2 раза больше препарата по сравнению с пероральным введением [226].

На рисунке 4.8 приведены результаты вычислительного эксперимента 10–дневной терапии с ежедневным введением 300 мг изониазида 1 раз в сутки, которые подтверждают преимущество ингаляционного введения: снижение бактериальной нагрузки происходит быстрее, независимо от доли респирабельной фракции препарата.

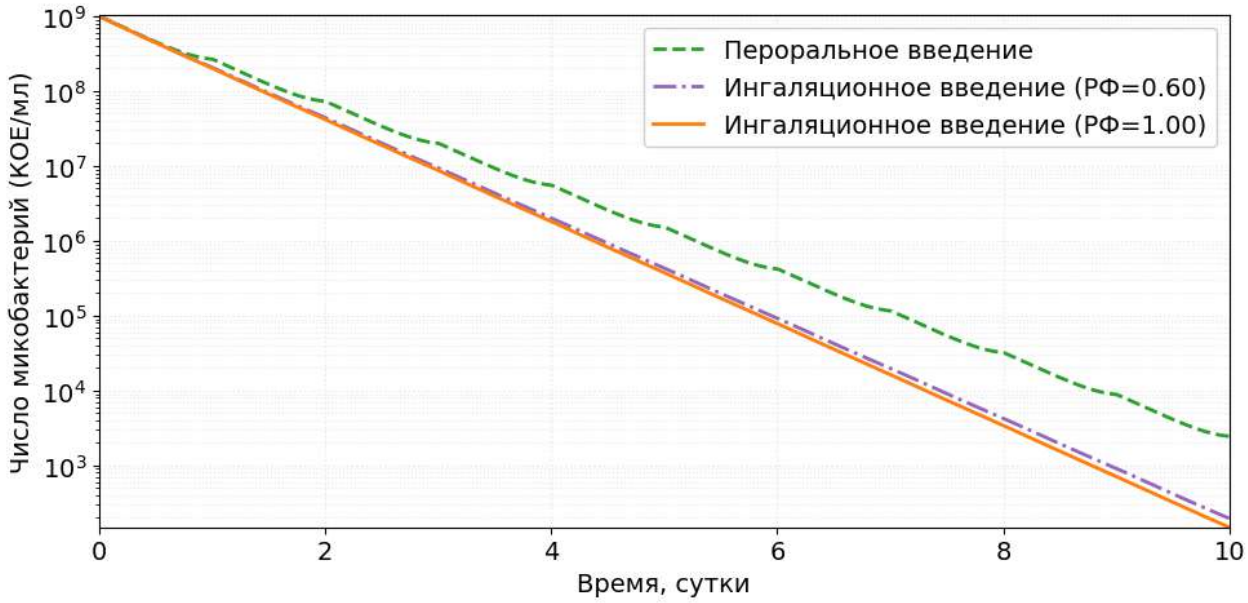


Рисунок 4.8 – Динамика гибели внеклеточной бактериальной нагрузки при введении 1 раз в сутки 300 мг изониазида в течение 10 суток: сравнение перорального и ингаляционного введения (РФ = 0.6; РФ = 1)

На рисунке 4.9 представлена динамика гибели внеклеточной бактериальной популяции при ингаляционном введении изониазида в диапазоне доз 15– 450 мг (РФ = 0.6) при ежедневном дозировании в течение 30 суток. Диапазон доз выбран исходя из данных клинических исследований и дополнен промежуточными значениями.

Из рисунка 4.9 следует, что дозы 15–35 мг оказывают недостаточное подавление популяции *M. tuberculosis*. В диапазоне доз 50–100 мг ранняя бактерицидная активность изониазида составила $РБА_{0\text{-}48}$ = 0.54 – 0.62 $\log_{10}$КОЕ/мл/сут и близка к максимальному значению (EBA_{0-48}^{max}= 0.69 $\log_{10}$КОЕ/мл/сут). Начиная с дозы 150 мг и выше прирост $РБА_{0\text{-}48}$ минимален ($РБА_{0\text{-}48}$ = 0.65–0.68 $\log_{10}$КОЕ/мл/сут), поэтому дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно.

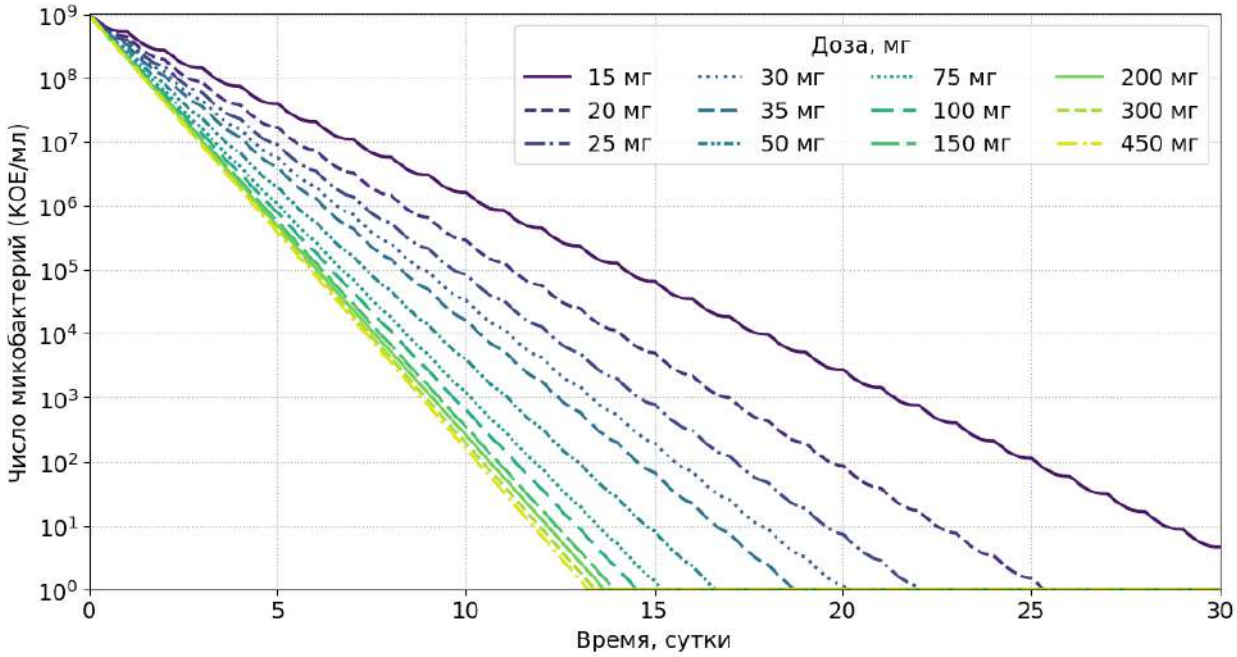


Рисунок 4.9 – Совмещенная ФК/ФД модель: динамика гибели *Mycobacterium tuberculosis* при ингаляционном введении изониазида (15–450 мг) 1 раз в сутки в течение 30 дней (РФ = 0.6)

На рисунке 4.10 приведена динамика гибели вне- и внутриклеточной бактериальной популяции при ингаляционном введении изониазида в диапазоне доз 15–450 мг (РФ = 0.6) при ежедневном дозировании в течение 180 суток.

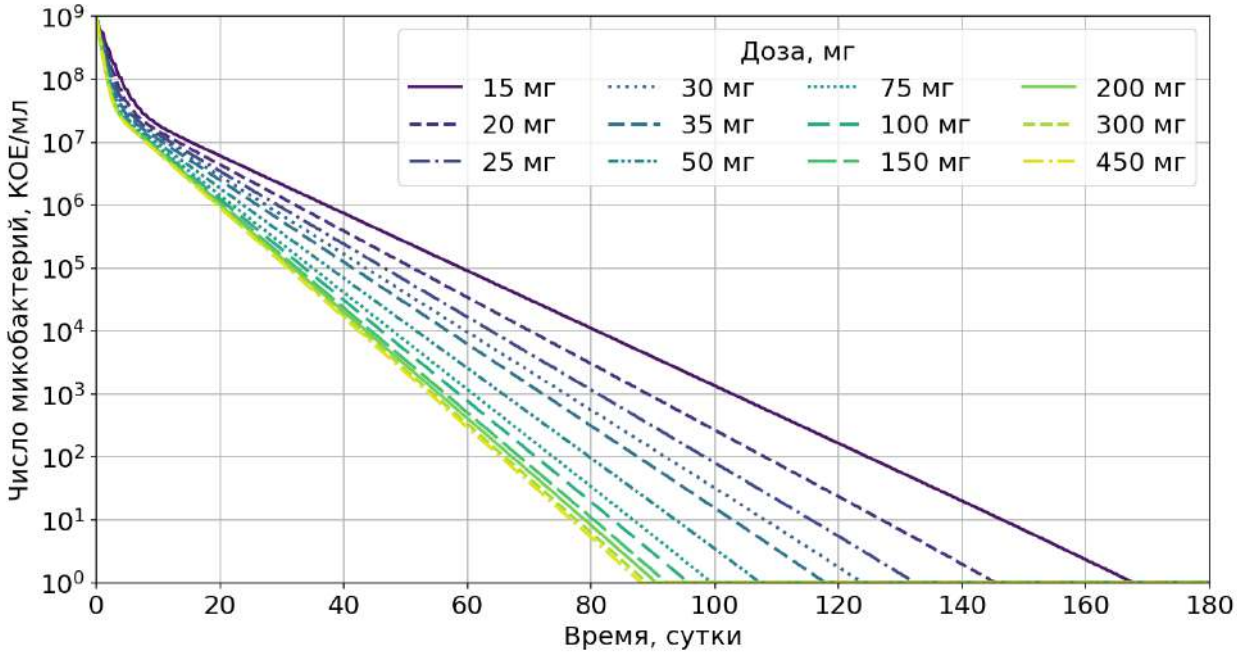


Рисунок 4.10 – Совмещенная ФК/ФД модель: динамика гибели *Mycobacterium tuberculosis* при ингаляционном введении изониазида (15–450 мг) 1 раз в сутки в течение 180 дней (РФ = 0.6) с учетом вне- и внутриклеточных форм

Как видно из рисунка 4.10 учет внутриклеточной формы в фармакодинамической модели показал замедление снижения бактериальной нагрузки спустя 5 суток, что соответствует клинической картине, описанной в работах [224], [244], [245]. Тем не менее, наблюдается схожая тенденция, что дозировки выше 150 мг/сут не дают значительного повышения эффективности, поэтому рекомендуемый диапазон доз изониазида для ингаляционного введения составляет 100–150 мг/сут (при РФ = 0.6).

Выводы по главе 4

С помощью совмещенной ФК/ФД модели обоснована эффективность ингаляционного противотуберкулезного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида. Результаты моделирования показали, что по сравнению с пероральным путем ингаляционная доставка формирует более высокую локальную экспозицию в эпителиальной легочной жидкости при более низких концентрациях в плазме, что приводит к более выраженному снижению бактериальной нагрузки и минимизирует риск системных побочных эффектов. Расчет динамики вне- и внутриклеточной бактериальной популяции при ингаляционном введении изониазида (15–450 мг) позволил определить оптимальную дозировку: 100–150 мг изониазида 1 раз в сутки (доля респирабельной фракции 0,6), при которой достигаются значения ранней бактерицидной активности, близкие к максимальным.

По результатам данных исследований опубликованы статьи и тезисы конференций [226,246].

Глава 5 Разработка отдельных глав технологического регламента на получение противотуберкулезных порошков

В соответствии со стратегией решения поставленных задач диссертационной работы (рисунок 1.20 – задача V) в главе 5 представлены результаты разработки отдельных глав лабораторного регламента на получение противотуберкулезных препаратов с немодифицированной (раздел 5.1) и пролонгированной (раздел 5.2) кинетикой высвобождения.

5.1 Получение противотуберкулезных порошков с изониазидом с немодифицированной кинетикой высвобождения

На рисунке 5.1 приведена технологическая схема производства, разработанная в соответствии с регламентом ОСТ 64-02-003-2002. Технологическая схема включает две стадии вспомогательных работ (ВР) и две основные стадии технологического процесса (ТП).

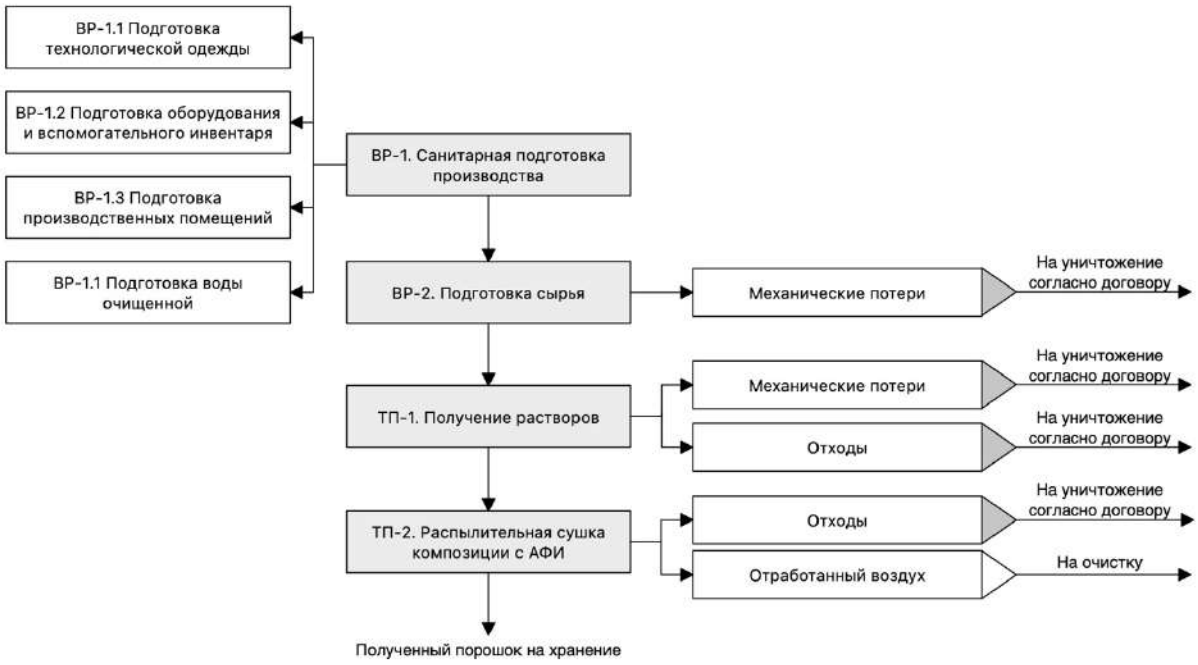


Рисунок 5.1 – Технологическая схема на получение противотуберкулезного порошка, содержащего изониазид, с немодифицированной кинетикой высвобождения

Спецификация оборудования приведена в таблице 5.1.

Аппаратурная схема для получения противотуберкулезных порошков с изониазидом приведена на рисунке 5.2. Описание технологического процесса включает стадию подготовки сырья (ВР-2), в рамках которой осуществляется взвешивание компонентов и две основные стадии технологического процесса: ТП-1 и ТП-2 (распылительная сушка ингаляционной композиции с АФИ – изониазидом).

Таблица 5.1 – Спецификация оборудования

Обозначение	Наименование	Количество	Примечание
1	2	3	4
ВТ-1	Технические весы	1	Точность взвешивания: 0,001 г
ЭК-1	Электрический нагреватель воздуха	1	–
Е-1	Ёмкость	1	Материал емкости: стекло
Е-2	Емкость для сбора продукта	1	Материал емкости: боросиликатное стекло
М-1	Магнитная мешалка	1	Скорость перемешивания в диапазоне от 100 до 800 об/мин
НП-1	Перистальтический насос	1	–
СК	Сушильная камера	1	Материал камеры: боросиликатное стекло
ЦС	Циклонный сепаратор	1	Материал: боросиликатное стекло
РФ	Фильтр рукавный	1	–
ГФ	Фильтр грубой очистки	1	–
В-1	Вентилятор	1	–

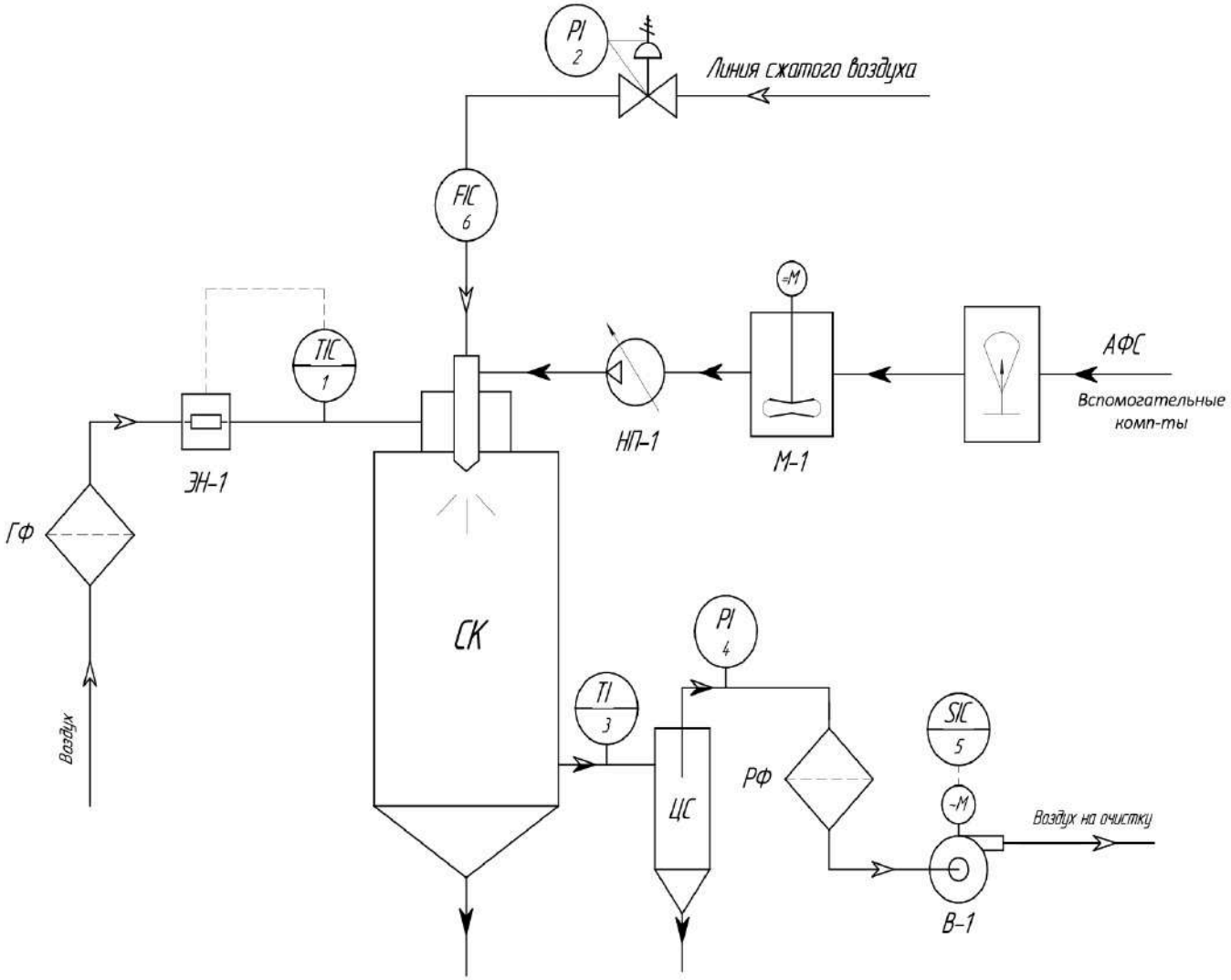


Рисунок 5.2 – Аппаратурная схема на получение противотуберкулезного препарата, содержащего изониазид, с немодифицированной кинетикой высвобождения

В таблице 5.2 представлен материальный баланс стадии подготовки сырья.

Таблица 5.2 – Материальный баланс стадии подготовки сырья (ВР-2)

I – Израсходовано на стадии (в сумме):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			г	г основного вещества	г/моль		
«А». Сырьё							
1	ПВП К-30 (Поливинилпирролидон)	–	6.065	–	–	–	–
2	Маннит	–	17.997	–	–	–	–
3	L-Лейцин	–	2.655	–	–	–	–
4	Изониазид	–	1.898	–	–	–	–
5	Дистиллированная вода	–	415.401	–	–	–	–
Итого:		–	444.016	–	–	–	–

II - Получено на стадии (в сумме):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			г	г основного вещества	г/моль		
«А». Полупродукты							
1	ПВП К-30 (Поливинилпирролидон)	–	6.061	–	–	–	–
2	Маннит	–	17.993	–	–	–	–
3	L-Лейцин	–	2.652	–	–	–	–
4	Изониазид	–	1.894	–	–	–	–
5	Дистиллированная вода	–	415.363	–	–	–	–
«Б» Потери							
1	ПВП К-30 (Поливинилпирролидон)	–	0.004	–	–	–	–
2	Маннит	–	0.004	–	–	–	–
3	L-Лейцин	–	0.003	–	–	–	–
4	Изониазид	–	0.004	–	–	–	–
5	Дистиллированная вода	–	0.038	–	–	–	–
Итого:		–	444.016	–	–	–	–

Сырье поступает на склад в заводской упаковке, где проходит входной контроль качества, осуществляемый отделом контроля качества (ОКК). Результаты контроля каждой партии сырья фиксируются в нормативной документации. В производственный процесс допускаются только партии сырья, получившие положительное заключение и сопровождаемые аналитическим листком. Все работы выполняются с обязательным использованием средств индивидуальной защиты органов дыхания и кожи.

Этапы производственного процесса

На технических весах ВТ-1 с точностью до ±0,001 г производят взвешивание следующих компонентов: 6.065 г ПВП К-30 (контрольная точка (КТ) – КТ-1-ВР-2), 17.997 г маннита (КТ-2-ВР-2), 2.655 г L-лейцина (КТ-3-ВР-2), 1.898 г изониазида (КТ-4-ВР-2) и 415.401 г дистиллированной воды (КТ-5-ВР-2). Допустимые потери на взвешивание приведены в таблице 5.3. В таблице 5.4 представлен материальный баланс стадии приготовления раствора (перед сушкой).

В подготовленную емкость последовательно вводят 415.363 г дистиллированной воды, 2.652 г L-лейцина, 6.061 г ПВП К-30 и 17.993 г маннита, предварительно отвешенные на стадии ВР-2. Затем в емкость при постоянном перемешивании на магнитной мешалке М-1 со скоростью вращения 300 об/мин (КТ-1-ТП-1) добавляют 1.894 г изониазида, отвешенного на стадии ВР-2. Перемешивание продолжается до полного смешения и растворения всех компонентов.

Готовый раствор должен соответствовать требованиям: быть прозрачным и не содержать видимые глазу посторонние включения (КТ-2-ТП-1). После прохождения контроля раствор направляется на стадию ТП-2.

Таблица 5.3 – Материальный баланс стадии получения раствора (ТП-1) для образца

I - Израсходовано на стадии (в сумме):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			г	г основного в-ва	г/моль		
«А». Сырьё							
1	ПВП К-30 (Поливинилпирролидон)	–	6.061	–	–	–	–
2	Маннит	–	17.993	–	–	–	–
3	L-Лейцин	–	2.652	–	–	–	–
4	Изониазид	–	1.894	–	–	–	–
5	Дистиллированная вода	–	415.363	–	–	–	–
Итого:		–	443.963	–	–	–	–

II - Получено на стадии (в сумме):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			г	г основного вещества	г/моль		
«А». Полупродукт							
1	Раствор с АФИ	–	443.519	–	–	–	–
«Б» Потери							
1	Механические потери	–	0.444	–	–	–	–
Итого:		–	443.963	–	–	–	–

В таблице 5.4 приведен материальный баланс второй стадии технологического процесса – распылительной сушки раствора с АФИ. Масса раствора, поступающего на стадию распылительной сушки, составляет 443.519 г. Полученный раствор направляется на процесс распылительной сушки (РС-1). В течение 30-40 минут осуществляется процесс сушки раствора при следующих параметрах: температура сушильного агента на входе в камеру – 150℃ (КТ-1-ТП-2), производительность перистальтического насоса – 45 % (КТ-2-ТП-2), расход сжатого воздуха – 50 мм.возд.ст. (КТ-3-ТП-2) и расход сушильного агента – 95% (КТ-4-ТП-2). В процессе сушки продукт собирается в емкости Е– 2.

Таблица 5.4 – Материальный баланс технологического процесса распылительной сушки раствора с АФИ (ТП-2)

I - Израсходовано на стадии (в сумме):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			г	г основного вещества	г/моль		
«А». Сырьё							
1	Раствор с АФИ	–	443.519	–	–	–	–
Итого:		–	443.519	–	–	–	–

II - Получено на стадии (в сумме):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			г	г основного вещества	г/моль		
«А». Продукт							
1	Противотуберкулезный порошок с изониазидом	–	20.000	–	–	–	–
«Б» Потери							
1	Водяной пар	–	414.948	–	–	–	–
2	Унос частиц на фильтр	–	5.128	–	–	–	–
3	Остатки раствора в емкости и шлангах	–	0.085	–	–	–	–
4	Механические потери	–	0.862	–	–	–	–
5	Адгезия к стенкам	–	2.496	–	–	–	–
Итого:		–	443.519	–	–	–	–

После завершения процесса сушки и полного расхода раствора отключают перистальтический насос, снижают температуру. Затем снимают циклон и извлекают готовый противотуберкулезный порошок, который направляется на упаковку и маркировку. Полученное количество продукта соответствует 20 г.

Таблица 5.5 – Перечень важнейших контрольных точек производства

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрирует результаты
1	2	3	4	5	6
ВР-2. Подготовка сырья	КТ-1-ВР-2	Масса ПВП К-30, г	6.065	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-2-ВР-2	Масса маннита, г	17.997	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ВР-2	Масса L-лейцина, г	2.655	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-ВР-2	Масса изониазида, г	1.898	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-5-ВР-2	Масса дистиллированной воды, г	415.401	Весы	Оператор в протоколе производства серии
ТП-1. Получение раствора	КТ-1-ТП-1	Скорость перемешивания, об/мин	300	Панель мешалки магнитной	Оператор в протоколе

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрирует результаты
1	2	3	4	5	6
Мешалка магнитная (М-1)					производства серии
	КТ-2-ТП-1	Растворение реагентов	Однородный раствор без включений, видимых глазу	Визуально	Оператор в протоколе производства серии
ТП-2. Распылительная сушка композиции с АФИ	КТ-1-ТП-2	Температура сушильного агента на входе, °С	150	Термопара	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-2-ТП-2	Производительность перистальтического насоса, %	45	Расходомер	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-2	Расход сжатого воздуха, мм.возд.ст.	50	Расходомер	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-ТП-2	Расход сушильного агента, %	95	Расходомер	Оператор в протоколе производства серии

5.2 Получение противотуберкулезных порошков с изониазидом пролонгированного действия

На рисунке 5.3 представлена технологическая схема производства противотуберкулезного порошка, разработанная в соответствии с регламентом ОСТ 64-02-003-2002. Схема включает две основные стадии технологического процесса и две стадии вспомогательных работ.

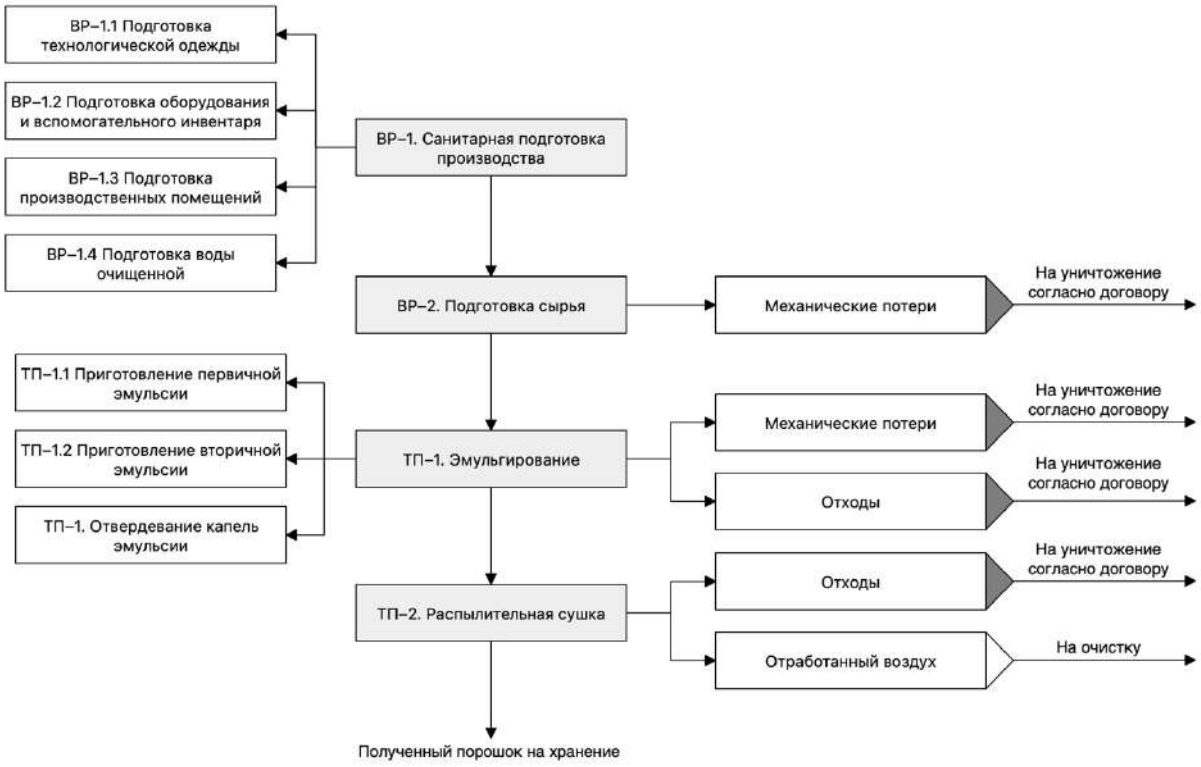


Рисунок 5.3 – Технологическая схема на получение противотуберкулезного порошка

Аппаратурное оформление получения противотуберкулезного порошка приведено на рисунке 5.4. Перечень и характеристики используемого оборудования приведены в таблице 5.6. Описание технологического процесса включает следующие этапы: подготовку сырья (ВР-2), в рамках которой происходит взвешивание компонентов; стадию технологического процесса (ТП-1), включающую три подстадии: приготовление первичной эмульсии (ТП-1.1), приготовление вторичной эмульсии (ТП-1.2), отвердевание капель вторичной эмульсии (ТП-1.3) и вторую стадию технологического процесса – распылительную сушку (ТП-2).

Таблица 5.6 – Спецификация оборудования

Обозначение	Наименование	Количество	Примечание
ВТ-1	Весы технические	2	Точность 0,01
ВТ-2	Весы технические	1	Точность 0,001
ВСГ	Высокоскоростной гомогенизатор	1	Скорость перемешивания до 28000 об/мин
ГФ	Фильтр грубой очистки	1	–
Е-1	Ёмкость	1	Материал: стекло
Е-2	Ёмкость	1	Материал: пластик
Е-3	Ёмкость	1	Материал: пластик
М-1	Магнитная мешалка	2	Скорость перемешивания до 800 об/мин
НП-1	Насос перистальтический	1	–
РФ	Рукавный фильтр	1	–
СК	Сушильная камера	1	Материал: боросиликатное стекло
УЗГ	Ультразвуковой гомогенизатор	1	–
ЦС	Циклонный сепаратор	1	Материал: боросиликатное стекло
ЭН-1	Электрический нагреватель воздуха	1	–
Ш-1	Шейкер	1	Скорость перемешивания от 1 до 100 об/мин

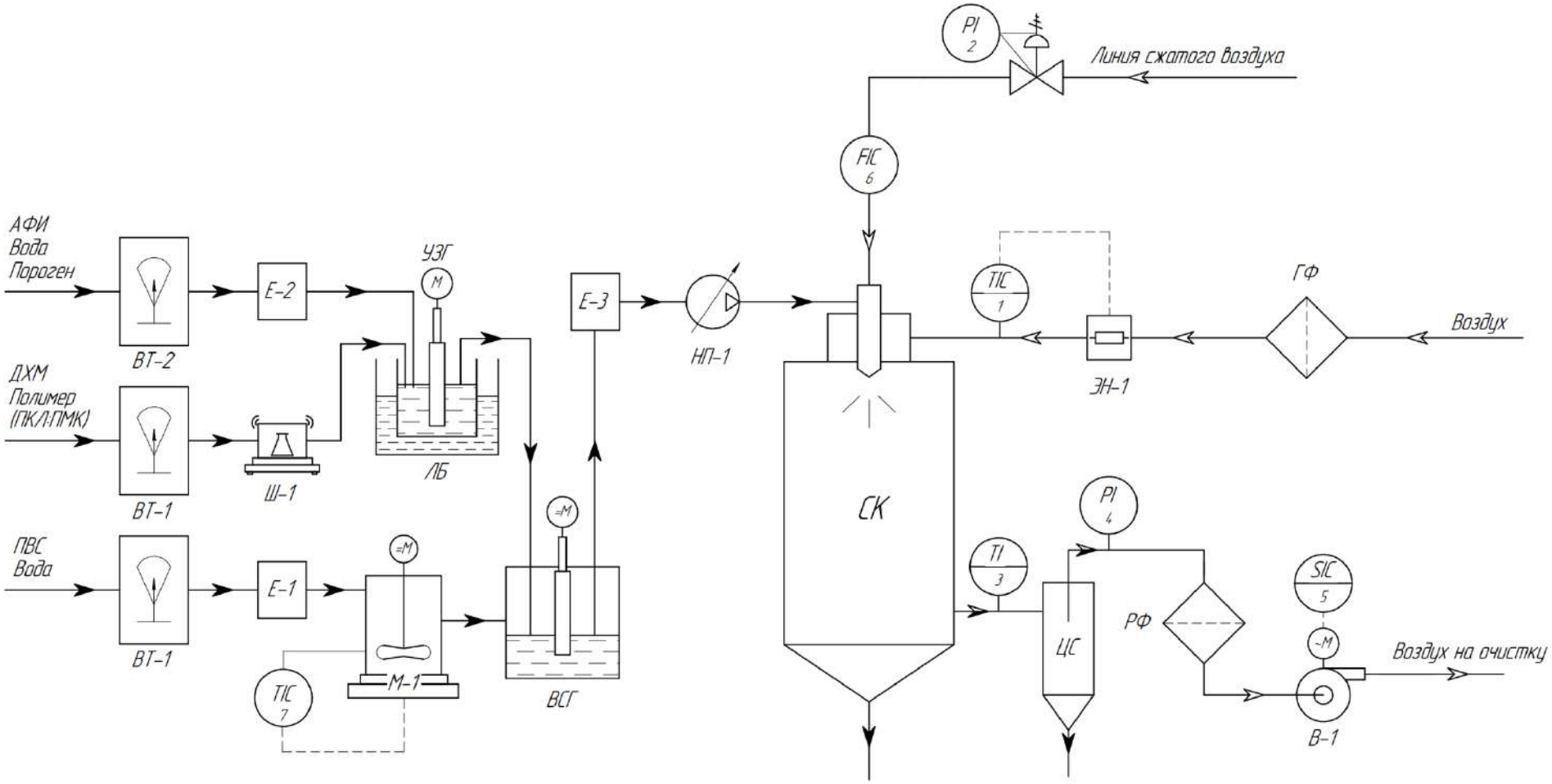


Рисунок 5.4 – Аппаратурная схема на получение противотуберкулезного препарата, содержащего изониазид, с пролонгированной кинетикой высвобождения

Поступающие на склад сырье и материалы в упаковке производителя проходят входной контроль отделом контроля качества. Результаты контроля каждой партии сырья фиксируются в нормативной документации. На производство допускаются только те партии сырья, которые имеют положительное заключение ОКК и сопровождающиеся аналитическим листом. Все работы выполняются с применением средств индивидуальной защиты органов дыхания и кожи.

В таблице 5.7 приведен материальный баланс подготовки сырья.

Таблица 5.7 – Материальный баланс стадии подготовки сырья (ВР-2)

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Израсходовано			
		Масса		Объём, л	Кол-во, шт.
		г	г/моль		
«А». Сырьё					
1	АФИ	0.28	–	–	–
2	Аммоний углекислый	0.04	–	–	–
3	Вода	101.14	–	–	–
4	Полимер (ПКЛ:ПМК)	0.87	–	–	–
5	ДХМ	20.95	–	–	–
6	ПВС	1	–	–	–
Итого:		124.28	–	–	–

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Израсходовано			
		Масса		Объём, л	Кол-во, шт.
		г	г/моль		
«А». Полупродукты					
1	АФИ	0.279	–	–	–
2	Аммоний углекислый	0.038	–	–	–
3	Вода	101.129	–	–	–
4	Полимер (ПКЛ:ПМК)	0.86	–	–	–
5	ДХМ	20.93	–	–	–
6	ПВС	0.99	–	–	–
«Б» Потери					
1	АФИ	0.001	–	–	–
2	Аммоний углекислый	0.002	–	–	–
3	Вода	0.011	–	–	–
4	Полимер (ПКЛ:ПМК)	0.01	–	–	–
5	ДХМ	0.02	–	–	–
6	ПВС	0.01	–	–	–
Итого:		124.28	–	–	–

Процесс производства начинается с этапа взвешивания компонентов. На технических весах ВТ-1 с точностью до ±0.01г отвешивают: 1 г ПВС (КТ-1-ВР-2), 99 г дистиллированной воды (КТ-2-ВР-2), 20.95 г ДХМ (КТ-3-ВР-2), 0.87 г полимера (ПКЛ:ПМК) (КТ-4-ВР-2) и на весах ВТ-2 с точностью до ±0.001 г 0.28 г АФИ (КТ-5-ВР-2), 0.04 г аммония углекислого (КТ-6-ВР-2) и 2.14 г дистиллированной воды (КТ-7-ВР-2).

В ёмкость Е-1 помещают 1 г ПВС и 99 г дистиллированной воды, предварительно взвешенные на стадии ВР-2. Затем ёмкость Е-1 устанавливают на магнитную мешалку М-1 и ведут процесс перемешивания до полного растворения ПВС в воде (КТ-1-ТП-1.1). Параллельно в шейкер Ш-1 вводят 20.95 г ДХМ, 0.435 г полимолочной кислоты (ПМК) и 0.435 г поликапролактона (ПКЛ), взвешенные на стадии ВР-2 и перемешивают до полного растворения полимеров (КТ-2-ТП-1.1). В ёмкости Е-2 растворяют 0.28 г изониазида, 0.04 г аммония углекислого и 2.14 г дистиллированной воды, отвешенные на стадии ВР-2, используя ледяную баню для контроля температуры. Далее, в течение 60 с, в ёмкость Е-3, содержащую раствор полимеров в дихлорметане, при воздействии ультразвуковым гомогенизатором вводят водную фазу из ёмкости Е-2 (КТ-3-ТП-1.1). Процесс осуществляется на водяной бане. Полученную первичную эмульсию из ёмкости Е-2 вводят в емкость Е-1 и перемешивают гомогенизатором в течение 30 секунд (КТ-1-ТП-1.2) со скоростью 3000 об/мин (КТ-2-ТП-1.2).

Затем полученную вторичную эмульсию перемешивают в течение 2 часов на магнитной мешалке (КТ-1-ТП-1.3) и направляют на стадию ТП-2. В процессе перемешивания происходит отвердевание капель эмульсии с образованием суспензии. В таблице 5.8 представлен материальный баланс стадии эмульгирования.

Таблица 5.8 – Материальный баланс стадии эмульгирования (ТП-1)

I – Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Израсходовано			
		Масса		Объём, л	Кол-во, шт.
		г	г/моль		
«А». Сырьё					
1	АФИ	0.279	–	–	–
2	Аммоний углекислый	0.038	–	–	–
3	Вода	101.129	–	–	–
4	Смесь полимеров (ПКЛ: ПМК)	0.86			
5	ДХМ	20.93			
6	ПВС	0.99			
Итого:		124.226	–	–	–

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Израсходовано			
		Масса		Объём, л	Кол-во, шт.
		г	г/моль		
«А». Полупродукты					
1	Суспензия	102.034	–	–	–
«Б» Потери					
1	Пары	20.968	–	–	–
2	Механические потери	1.224	–	–	–
Итого:		124.226	–	–	–

После двухчасового перемешивания вторичная эмульсия направляется на стадию распылительной сушки. Распылительная сушка происходит в течение 40 минут при следующих параметрах: температура сушильного агента на входе в камеру – 150°С (КТ-1-ТП-2), производительность перистальтического насоса – 45 % (КТ-2-ТП-2), расход сжатого воздуха – 50 мм.возд.ст. (КТ-3-ТП-2) и расход сушильного агента 95% (КТ-4-ТП-2). В процессе распылительной сушки получаемый порошок собирается в приемной емкости.

По завершении подачи эмульсии и окончании процесса сушки оборудование отключают, температуру снижают. Затем снимают циклон и извлекают готовый противотуберкулезный порошок.

В таблице 5.9 представлен материальный баланс стадии распылительной сушки.

Таблица 5.9 – Материальный баланс стадии распылительной сушки (ТП-2)

I - Израсходовано на стадии (в сумме):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Израсходовано			
		Масса		Объём, л	Кол-во, шт.
		г	г/моль		
«А» Сырьё					
1	Суспензия	102.034	-	-	-
Итого:		102.034	-	-	-

II - Получено на стадии (в сумме):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Израсходовано			
		Масса		Объём, л	Кол-во, шт.
		г	г/моль		
«А» Продукт					
1	Сухой порошок для ингаляций	1.561	-	-	-
«Б» Потери					
1	Водяные пары	100.047	-	-	-
2	Унос частиц на фильтр	0.128	-	-	-
3	Остатки на емкости и в трубках	0.085	-	-	-
4	Адгезия к стенкам СК	0.192	-	-	-
5	Механические потери	0.021	-	-	-
Итого:		102.034	-	-	-

Готовый ингаляционный порошок после стадии распылительной сушки передается на упаковку и маркировку. В таблице 5.10 представлен перечень важнейших контрольных точек противотуберкулезного порошка.

Таблица 5.10 – Перечень важнейших контрольных точек производства

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрирует результаты
1	2	3	4	5	6
ВР-2. Подготовка сырья	КТ-1-ВР-2	Масса ПВС, г	1	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-2-ВР-2	Масса дистиллированной воды, г	99	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ВР-2	Масса ДХМ, г	20.95	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-ВР-2	Масса смеси полимеров (ПКЛ:ПМК), г	0.87	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-5-ВР-2	Масса АФИ изониазид, г	0.28	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-6-ВР-2	Масса порогена аммония углекислого, г	0.04	Весы	Оператор в протоколе производства серии

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрирует результаты
1	2	3	4	5	6
	КТ-7-ВР-2	Масса дистиллированной воды, г	2.14	Весы	Оператор в протоколе производства серии
ТП-1.1 Приготовление первичной эмульсии	КТ-1-ТП-1.1	Растворение реагентов	Однородный раствор без включений, видимых глазу	Визуально	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-2-ТП-1.1	Скорость перемешивания, об/мин	50	Панель шейкера	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-1.1	Время воздействия УЗ-гомогенизатором, с	60	Панель УЗ-гомогенизатора	Оператор в протоколе производства серии
ТП-1.2 Приготовление вторичной эмульсии	КТ-1-ТП-1.2	Время воздействия гомогенизатором ротор-статор, с	30	Панель гомогенизатора ротор-статор	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-2-ТП-1.2	Скорость перемешивания, об/мин	3000	Панель гомогенизатора ротор-статор	Оператор в протоколе производства серии

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрирует результаты
1	2	3	4	5	6
ТП-1.3 Отвердевание капель эмульсии	КТ-1-ТП-1.3	Время, ч	2	Часы	Оператор в протоколе производства серии
ТП-2 Распылительная сушка	КТ-1-ТП-2	Температура сушильного агента на входе, ℃	150	Термопара	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-2-ТП-2	Производительность перистальтического насоса, %	45	Расходомер	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-2	Расход сжатого воздуха, мм.возд.ст.	50	Манометр	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-ТП-2	Расход сушильного агента, %	95	Расходомер	Оператор в протоколе производства серии

Выводы по главе 5

Разработаны отдельные главы лабораторных регламентов на получение многокомпонентных ингаляционных порошков, с немодифицированной и пролонгированной кинетикой высвобождения, включающие технологические и аппаратурные схемы, материальный баланс и перечень контрольных точек.

По результатам исследований опубликованы статьи и тезисы конференций [219].

Заключение

1. Проведен комплекс экспериментальных исследований по получению многокомпонентных порошков для ингаляций методом распылительной сушки. Установлены закономерности между характеристиками порошков для ингаляций, степенью их извлечения из дозирующего устройства, активируемого вдохом, и скоростью высвобождения активного фармацевтического компонента от состава и условий их формирования с учетом взаимного влияния гидродинамики и тепломассообмена.
2. Выполнен комплекс аналитических исследований полученных многокомпонентных порошков для ингаляций, включающий оценку качественных показателей, стабильности, кинетики высвобождения антибиотиков и их проницаемости через мембрану. Показано влияние введения инертного носителя на эффективность извлечения дозы из индивидуального дозирующего устройства.
3. На основании результатов многопараметрической оптимизации даны рекомендации по составу порошков для ингаляций, с немодифицированной и пролонгированной кинетикой высвобождения, содержащих антибиотики, и условиям их наработки.
4. Разработана конструкция индивидуального дозирующего устройства, активируемого вдохом, обеспечивающая стабильное высвобождение требуемой дозы порошка для ингаляций.
5. Проведено математическое моделирование гидродинамики дисперсной фазы в дозирующем устройстве, активируемом вдохом. С помощью вычислительного эксперимента с применением математического аппарата механики непрерывных сред и подхода Эйлера–Лагранжа подтверждена возможность аэрации порошка для ингаляций определенного гранулометрического состава и его перемещение по внутренним каналам сложной структуры и камерам деагломерации

частиц дозирующего устройства при расходах аэрирующего потока 25–60 л/мин.

6. Разработаны фармакокинетическая и фармакодинамическая модели, позволяющие получить профили распределения активного вещества по организму, а также дать прогноз о потенциальном терапевтическом эффекте.
7. Разработаны отдельные главы лабораторных регламентов на получение многокомпонентных ингаляционных порошков, с немодифицированной и пролонгированной кинетикой высвобождения, включающие технологические и аппаратурные схемы, материальный баланс и перечень контрольных точек.

Предложенные и обоснованные составы фармацевтических композиций, а также конструкция индивидуального дозирующего устройства обладают значительным прикладным потенциалом в области терапии туберкулеза. Дальнейшее развитие данной тематики предусматривает проведение доклинических и клинических исследований, направленных на получение доказательств о достижении терапевтической эффективности и безопасности прототипа разработанной лекарственной формы.

Список сокращений и условных обозначений

БЦЖ	Бацилла Кальметта-Герена
ДАИ	Дозированный аэрозольный ингалятор
ИМТ	Ингалятор с мягким туманом
ДПИ	Дозированный порошковый ингалятор
ПСВ	Пиковая скорость вдоха
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
ЛН	Липидные наноструктуры
ПН	Полимерные наноструктуры
ПМК	Полимолочная кислота
ПГК	Полигликолевая кислота
ПМГК	Полимолочная-со-гликолевая кислота
ПКЛ	Поликапролактон
ЛПН	Липидно-полимерные гибридные наночастицы
CFD	Вычислительная гидродинамика (Computational Fluid Dynamics)
СКФ	Сверхкритический флюид
RESS	Быстрое расширение сверхкритических растворов (Rapid Expansion of Supercritical Solutions)
RESS-SC	Быстрое расширение сверхкритических растворов с использованием твердого сорастворителя (RESS with Solid Cosolvent)
RESS-AS	Быстрое расширение сверхкритических растворов с использованием водных растворов (RESS with Supercritical Antisolvent)
SAS	Метод сверхкритического антирастворителя
GAS	Метод газового антирастворителя (Gas Antisolvent)

ASES	Аэрозольная система экстракции растворителя (Aerosol Solvent Extraction System)
SEDS	Технология диспергирования раствора с использованием сверхкритического флюида (Solution enhanced dispersion by supercritical fluids)
РС	Распылительная сушка
ДУ	Дозирующее устройство
ПВП	Поливинилпирролидон
СЭМ	Сканирующий электронный микроскоп
ФК/ФД	Фармакокинетическое-фармакодинамическое моделирование
ЛЖ	Эпителиальная легочная жидкость
КЛ	Клетки легких
КОЕ	Колониеобразующие единицы
РБА	Ранняя бактерицидная активность
РФ	Респирабельная фракция
ВР	Вспомогательные работы
ТП	Технологический процесс
ОКК	Отдел контроля качества
КТ	Контрольная точка

Список используемой литературы

1. Лыков А. Тепломассообмен: справочник. 2-е изд. Москва: «Энергия», 1978. 480 с.

2. Лыков А. Теория сушки. Москва: «Энергия», 1968. 472 с.

3. Кафаров В. В. Методы кибернетики в химии и химической технологии: Химическая кибернетика. Методы кибернетики в химии и химической технологии. Москва: Химия, 1971. 496 с.

4. Кафаров В. В., Ахназарова С. Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии. 2-е-е изд. Москва: Высшая школа, 1985.

5. Кафаров В. В., Мешалкин В. П. Анализ и синтез химико-технологических систем. Москва: Наука, 1991. 432 с.

6. Кафаров В. В., Дорохов И. Н. Системный анализ процессов химической технологии. Москва: Наука, 1979. 394 с.

7. Меньшутина Н. В., Гордиенко М. Г., Гусева Е. В. Назальные и ингаляционные препараты. Москва: ДеЛи, 2024.

8. Сажин Б. Научные основы техники сушки. Москва: Наука, 1997. 447 с.

9. Лыков М., Леончик Б. Распылительные сушилки. Основы теории и расчета. Москва: Машиностроение, 1966. 331 с.

10. Рудобашта С., Карташов Э. Диффузия в химико-технологических процессах. Москва: Химия, 1993. 208 с.

11. Рудобашта С. П. Массоперенос в системах с твёрдой фазой. Москва: Химия, 1980. 206 с.

12. Долинский А., Малецкая К., Шморгун В. Кинетика и технология сушки распылением. Киев: Науковая думка, 1987. 221 с.

13. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization, 2025.

14. Chai Q., Zhang Y., Liu C. H. Mycobacterium tuberculosis: An Adaptable Pathogen Associated With Multiple Human Diseases // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018. Т. 8. С. 158.

15. Abubakar I. и др. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis // Health Technol. Assess. Winch. Engl. 2013. Т. 17, № 37. С. 1–372, v–vi.

16. Sankineni S. и др. Global Health and Tuberculosis; Past, Present, and Future // Tubercular Drug Delivery Systems / под ред. Shegokar R., Pathak Y. Cham: Springer International Publishing, 2023. С. 1–13.

17. Global Tuberculosis Report 2023. 1st ed. Geneva: World Health Organization, 2023. 1 с.

18. Kim M. E., Murzagulova K. B., Stepanova E. F. ANTITUBERCULOSIS DRUG DOSAGE FORMS: RANGE, KEY BENEFITS AND PROSPECTS OF TECHNOLOGICAL IMPROVEMENT // Pharm. Pharmacol. 2016. Т. 4, № 3(16). С. 38–55.

19. Chaurasiya B., Zhao Y.-Y. Dry Powder for Pulmonary Delivery: A Comprehensive Review // Pharmaceutics. 2020. Т. 13, № 1. С. 31.

20. Sonnenberg A. H. и др. A Markov chain model of particle deposition in the lung // Sci. Rep. 2020. Т. 10, № 1. С. 13573.

21. ElKasabgy N. A., Adel I. M., Elmeligy M. F. Respiratory Tract: Structure and Attractions for Drug Delivery Using Dry Powder Inhalers // AAPS PharmSciTech. 2020. Т. 21, № 7. С. 238.

22. Brunaugh A. D., Sharma S., Smyth H. Inhaled fixed-dose combination powders for the treatment of respiratory infections // Expert Opin. Drug Deliv. 2021. Т. 18, № 8. С. 1101–1115.

23. Chae J. и др. Inhalable nanoparticles delivery targeting alveolar macrophages for the treatment of pulmonary tuberculosis // J. Biosci. Bioeng. 2021. Т. 132, № 6. С. 543–551.

24. Tan Z. M. и др. Novel Approaches for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis // Pharmaceutics. 2020. Т. 12, № 12. С. 1196.

25. Patil T. S. и др. Targeting pulmonary tuberculosis using nanocarrier-based dry powder inhalation: current status and futuristic need // J. Drug Target. 2019. Т. 27, № 1. С. 12–27.

26. Mehta P. и др. Potential of dry powder inhalers for tuberculosis therapy: facts, fidelity and future // Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol. 2018. Т. 46, № sup3. С. S791–S806.

27. Berkenfeld K., McConville J. T., Lamprecht A. Inhalable dry powders of rifampicin highlighting potential and drawbacks in formulation development for experimental tuberculosis aerosol therapy // Expert Opin. Drug Deliv. 2020. Т. 17, № 3. С. 305–322.

28. Rossi I., Bettini R., Buttini F. Resistant Tuberculosis: the Latest Advancements of Second-line Antibiotic Inhalation Products // Curr. Pharm. Des. 2021. Т. 27, № 12. С. 1436–1452.

29. Traini D., Young P. M. Drug delivery for tuberculosis: is inhaled therapy the key to success? // Ther. Deliv. 2017. Т. 8, № 10. С. 819–821.

30. Braunstein M., Hickey A. J., Ekins S. Why Wait? The Case for Treating Tuberculosis with Inhaled Drugs // Pharm. Res. 2019. Т. 36, № 12. С. 166.

31. Bharti R. и др. Transient, inhaled gene therapy with gamma interferon mitigates pathology induced by host response in a mouse model of tuberculosis // Tuberc. Edinb. Scotl. 2022. Т. 134. С. 102198.

32. Verma R. K. и др. Intracellular Time Course, Pharmacokinetics, and Biodistribution of Isoniazid and Rifabutin following Pulmonary Delivery of Inhalable Microparticles to Mice // Antimicrob. Agents Chemother. 2008. Т. 52, № 9. С. 3195–3201.

33. Mo P. и др. Cocrystal formulation design of 4-Aminosalicylic acid and isoniazid via spray-drying based on a ternary phase diagram toward simultaneous pulmonary delivery // Powder Technol. Elsevier BV, 2024. Т. 445. С. 120126.

34. Reddy K. P. и др. Excipient-free inhalable combination shell-core microparticles with clofazimine as shell for extended pulmonary retention of isoniazid in core // Int. J. Pharm. Elsevier BV, 2025. Т. 672. С. 125310.

35. Shao Z. и др. Synergistic combination of antimicrobial peptide and isoniazid as inhalable dry powder formulation against multi-drug resistant tuberculosis // Int. J. Pharm. Elsevier BV, 2024. Т. 654. С. 123960.

36. Singh A. K. и др. Inhalable particles containing isoniazid and rifabutin as adjunct therapy for safe, efficacious and relapse-free cure of experimental animal tuberculosis in one month // Tuberc. Edinb. Scotl. 2021. Т. 128. С. 102081.

37. Bernstein J. и др. Chemotherapy of experimental tuberculosis. VI. Derivatives of isoniazid // Am. Rev. Tuberc. 1953. Т. 67, № 3. С. 354–365.

38. Fernandes G. F. D. S., Man Chin C., Dos Santos J. L. Advances in Drug Discovery of New Antitubercular Multidrug-Resistant Compounds // Pharm. Basel Switz. 2017. Т. 10, № 2. С. 51.

39. Fernandes G. F. D. S., Salgado H. R. N., Santos J. L. D. Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods // Crit. Rev. Anal. Chem. 2017. Т. 47, № 4. С. 298–308.

40. Martins F. и др. Design, synthesis and biological evaluation of novel isoniazid derivatives with potent antitubercular activity // Eur. J. Med. Chem. 2014. Т. 81. С. 119–138.

41. Scior T. и др. Antitubercular isoniazid and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis--a review // Arch. Pharm. (Weinheim). 2002. Т. 335, № 11–12. С. 511–525.

42. Stennis N. L. и др. Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics // Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2016. Т. 62, № 1. С. 53–59.

43. Bodiguel J. и др. Oxidation of isoniazid by manganese and Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase yields a new mechanism of activation // J. Am. Chem. Soc. 2001. Т. 123, № 16. С. 3832–3833.

44. Timmins G. S. и др. Nitric Oxide Generated from Isoniazid Activation by KatG: Source of Nitric Oxide and Activity against *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Т. 48, № 8. С. 3006–3009.

45. Zhang Y. Mode of action of pyrazinamide: disruption of Mycobacterium tuberculosis membrane transport and energetics by pyrazinoic acid // J. Antimicrob. Chemother. 2003. Т. 52, № 5. С. 790–795.

46. Boshoff H. I., Mizrahi V., Barry C. E. Effects of Pyrazinamide on Fatty Acid Synthesis by Whole Mycobacterial Cells and Purified Fatty Acid Synthase I // J. Bacteriol. 2002. Т. 184, № 8. С. 2167–2172.

47. Encyclopedia of toxicology. Third edition / под ред. Wexler P. Amsterdam Boston Heidelberg London New York Oxford Paris San Diego San Francisco Singapore Sydney Tokyo: Academic Press, an imprint of Elsevier, 2014. 1 с.

48. Labiris N. R., Dolovich M. B. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. Т. 56, № 6. С. 600–612.

49. Capecelatro J. и др. Recent developments in the computational simulation of dry powder inhalers // Adv. Drug Deliv. Rev. 2022. Т. 188. С. 114461.

50. Ari A. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes // Eurasian J. Pulmonol. 2014. Т. 16, № 1. С. 1–7.

51. Chan J. G. Y. и др. Advances in device and formulation technologies for pulmonary drug delivery // AAPS PharmSciTech. 2014. Т. 15, № 4. С. 882–897.

52. Liu C.-Y. и др. Size Distribution of Colistin Delivery by Different Type Nebulizers and Concentrations During Mechanical Ventilation // Pharmaceutics. 2019. Т. 11, № 9. С. 459.

53. Hess D. R. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma // Respir. Care. 2008. Т. 53, № 6. С. 699–723; discussion 723-725.

54. Garcia-Contreras L., Ibrahim M., Verma R. Inhalation drug delivery devices: technology update // Med. Devices Evid. Res. 2015. С. 131.

55. Rubin B. K., Williams R. W. Emerging aerosol drug delivery strategies: from bench to clinic // Adv. Drug Deliv. Rev. 2014. Т. 75. С. 141–148.

56. Barve M. H. и др. Metered Dose Inhalers (MDI'S) for High-Performance Pulmonary Drug Delivery in Assistance to Nanotechnology // Biosci. Biotechnol. Res. Asia. 2023. Т. 20, № 2. С. 433–447.

57. Lavorini F. The challenge of delivering therapeutic aerosols to asthma patients // ISRN Allergy. 2013. Т. 2013. С. 102418.

58. De Boer A. H., Thalberg K. Metered dose inhalers (MDIs) // Inhaled Medicines. Elsevier, 2021. С. 65–97.

59. Chen J. и др. Understanding the role of swirling flow in dry powder inhalers: Implications for design considerations and pulmonary delivery // J. Controlled Release. 2024. Т. 373. С. 410–425.

60. Ninane V. и др. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: A systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences // Respir. Med. 2015. Т. 109, № 11. С. 1430–1438.

61. Newman S. P., Hirst P. H., Pitcairn G. R. Scintigraphic evaluation of lung deposition with a novel inhaler device // Curr. Opin. Pulm. Med. 2001. Т. 7 Suppl 1. С. S12-14.

62. Newman S. P., Hollingworth A., Clark A. R. Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler // Int. J. Pharm. 1994. Т. 102, № 1–3. С. 127–132.

63. Cegla U. H. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers // Respir. Med. 2004. Т. 98. С. S22–S28.

64. De Boer A. H. и др. Design and in vitro performance testing of multiple air classifier technology in a new disposable inhaler concept (Twincer®) for high powder doses // Eur. J. Pharm. Sci. 2006. Т. 28, № 3. С. 171–178.

65. Hoppentocht M. и др. The Cyclops for pulmonary delivery of aminoglycosides; a new member of the Twincer™ family // Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV. 2015. Т. 90. С. 8–15.

66. Sibum I. и др. Automated Filling Equipment Allows Increase in the Maximum Dose to Be Filled in the Cyclops® High Dose Dry Powder Inhalation Device While Maintaining Dispersibility // Pharmaceutics. 2020. Т. 12, № 7. С. 645.

67. De La Rosa-Carrillo D. и др. Efficacy and Safety of Dry Powder Antibiotics: A Narrative Review // J. Clin. Med. 2023. Т. 12, № 10. С. 3577.

68. Chrystyn H. The DiskusTM: a review of its position among dry powder inhaler devices: Dry powder inhaler review // Int. J. Clin. Pract. 2007. Т. 61, № 6. С. 1022–1036.

69. Van Der Palen J. и др. Comparison of The Diskus® Inhaler And The Handihaler® Regarding Preference And Ease of Use // J. Aerosol Med. 2007. Т. 20, № 1. С. 38–44.

70. Son Y.-J., McConville J. T. Advancements in dry powder delivery to the lung // Drug Dev. Ind. Pharm. 2008. Т. 34, № 9. С. 948–959.

71. Son Y.-J., Miller D. P., Weers J. G. Optimizing Spray-Dried Porous Particles for High Dose Delivery with a Portable Dry Powder Inhaler // Pharmaceutics. 2021. Т. 13, № 9. С. 1528.

72. De Boer A. H., Hagedoorn P., Grasmeijer F. Dry powder inhalation, part 2: the present and future // Expert Opin. Drug Deliv. 2022. Т. 19, № 9. С. 1045–1059.

73. Авдеев С. Н. Дозированный порошковый ингалятор Турбухалер: особенности и место среди других ингаляционных устройств доставки // Пульмонология. 2012. № 1. С. 117–122.

74. Newman S. P., Busse W. W. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance // Respir. Med. 2002. Т. 96, № 5. С. 293–304.

75. Zeng X. M., Martin G. P., Marriott C. Particulate Interactions in Dry Powder Formulation for Inhalation. 0 изд. CRC Press, 2000.

76. Geller D. E., Weers J., Heuerding S. Development of an Inhaled Dry-Powder Formulation of Tobramycin Using PulmoSphere™ Technology // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2011. Т. 24, № 4. С. 175–182.

77. Weisfeld L., Shu Y., Shah T. P. Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax® and BF Turbohaler® (with and without charcoal block) in healthy volunteers // Int J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015.

78. Van Der Palen J. Genuair® in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Novel, User-Friendly, Multidose, Dry-Powder Inhaler // Ther. Deliv. 2014. Т. 5, № 7. С. 795–806.

79. Chrystyn H., Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler: The Genuair® inhaler // Int. J. Clin. Pract. 2012. Т. 66, № 3. С. 309–317.

80. Lavorini F. Easyhaler®: an overview of an inhaler device for day-to-day use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Drugs Context. 2019. Т. 8. С. 212596.

81. Barnett A. H. Exubera inhaled insulin: a review: Exubera Inhaled Insulin // Int. J. Clin. Pract. 2004. Т. 58, № 4. С. 394–401.

82. Harper N. J. и др. The design and performance of the exubera pulmonary insulin delivery system // Diabetes Technol. Ther. 2007. Т. 9 Suppl 1. С. S16-27.

83. Siekmeier R., Scheuch G. Inhaled insulin--does it become reality? // J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc. 2008. Т. 59 Suppl 6. С. 81–113.

84. Shahin H. I., Chablani L. A comprehensive overview of dry powder inhalers for pulmonary drug delivery: Challenges, advances, optimization techniques, and applications // J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2023. Т. 84. С. 104553.

85. Al-Tabakha M. M. Future prospect of insulin inhalation for diabetic patients: The case of Afrezza versus Exubera // J. Controlled Release. 2015. Т. 215. С. 25–38.

86. Ye Y., Ma Y., Zhu J. The future of dry powder inhaled therapy: Promising or discouraging for systemic disorders? // Int. J. Pharm. 2022. Т. 614. С. 121457.

87. Nelson H. и др. Comparative Efficacy and Safety of Albuterol Sulfate Spiros Inhaler and Albuterol Metered-Dose Inhaler in Asthma // Chest. 1999. Т. 115, № 2. С. 329–335.

88. Geoffroy P. и др. Clinical comparability of albuterol delivered by the breath-actuated inhaler (Spiros) and albuterol by MDI in patients with asthma // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. 1999. Т. 82, № 4. С. 377–382.

89. Srinivasan G., Shetty A. ADVANCEMENTS IN DRY POWDER INHALER // Asian J. Pharm. Clin. Res. 2017. Т. 10, № 2. С. 8.

90. Hayakawa Y. и др. Pharmacokinetics of Staccato® alprazolam in healthy adult participants in two phase 1 studies: An open-label smoker study and a randomized, placebo-controlled ethnobridging study // Epilepsia. 2024. Т. 65, № 4. С. 887–899.

91. Corcoran T. E. и др. Systemic delivery of atropine sulfate by the MicroDose Dry-Powder Inhaler // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2013. Т. 26, № 1. С. 46–55.

92. Dhoble S. и др. Design, development, and technical considerations for dry powder inhaler devices // Drug Discov. Today. 2024. Т. 29, № 5. С. 103954.

93. Zhou Q. (Tony) и др. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: Where are we headed? // Adv. Drug Deliv. Rev. 2014. Т. 75. С. 3–17.

94. Chan A. H. Y. и др. Digital Inhalers for Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Scientific Perspective // Pulm. Ther. 2021. Т. 7, № 2. С. 345–376.

95. Barrett M. и др. AIR Louisville: Addressing Asthma With Technology, Crowdsourcing, Cross-Sector Collaboration, And Policy // Health Aff. Proj. Hope. 2018. Т. 37, № 4. С. 525–534.

96. Propeller Health: A Precision Digital Health Company [Электронный ресурс] // Propeller Health. URL: https://propellerhealth.com/ (дата обращения: 12.12.2024).

97. Merchant R. K., Inamdar R., Quade R. C. Effectiveness of Population Health Management Using the Propeller Health Asthma Platform: A Randomized Clinical Trial // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016. Т. 4, № 3. С. 455–463.

98. Makhecha S. и др. Novel electronic adherence monitoring devices in children with asthma: a mixed-methods study // BMJ Open Respir. Res. 2020. Т. 7, № 1. С. e000589.

99. Pleasants R. A. и др. Integrating digital inhalers into clinical care of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med. 2022. Т. 205. С. 107038.

100. Moon C. и др. Delivery Technologies for Orally Inhaled Products: an Update // AAPS PharmSciTech. 2019. Т. 20, № 3. С. 117.

101. Häußermann S., Arendsen L. J., Pritchard J. N. Smart dry powder inhalers and intelligent adherence management // Adv. Drug Deliv. Rev. 2022. Т. 191. С. 114580.

102. Xiroudaki S. и др. Dry Powder Inhalers in the Digitalization Era: Current Status and Future Perspectives // Pharmaceutics. 2021. Т. 13, № 9. С. 1455.

103. Hickey A. J. Emerging trends in inhaled drug delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. 2020. Т. 157. С. 63–70.

104. Zhu Q. и др. Effects of the mouthpiece and chamber of Turbuhaler® on the aerosolization of API-only powder formulations // Int. J. Pharm. 2023. Т. 637. С. 122871.

105. Coates M. S. и др. Influence of Air Flow on the Performance of a Dry Powder Inhaler Using Computational and Experimental Analyses // Pharm. Res. 2005. Т. 22, № 9. С. 1445–1453.

106. Coates M. S. и др. Effect of design on the performance of a dry powder inhaler using computational fluid dynamics. Part 2: Air inlet size // J. Pharm. Sci. 2006. Т. 95, № 6. С. 1382–1392.

107. Sommerfeld M., Cui Y., Schmalfuß S. Potential and constraints for the application of CFD combined with Lagrangian particle tracking to dry powder inhalers // Eur. J. Pharm. Sci. 2019. Т. 128. С. 299–324.

108. De Boer A. H. и др. Computational fluid dynamics (CFD) assisted performance evaluation of the Twincer™ disposable high-dose dry powder inhaler // J. Pharm. Pharmacol. 2012. Т. 64, № 9. С. 1316–1325.

109. Sulaiman M., Liu X., Sundaresan S. A CFD-DEM investigation of powder transport and aerosolization in ELLIPTA® dry powder inhaler // Powder Technol. 2022. Т. 409. С. 117817.

110. Argyropoulos C. D., Markatos N. C. Recent advances on the numerical modelling of turbulent flows // Appl. Math. Model. 2015. Т. 39, № 2. С. 693–732.

111. Walenga R. L., Babiskin A. H., Zhao L. *In Silico* Methods for Development of Generic Drug–Device Combination Orally Inhaled Drug Products // CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol. 2019. Т. 8, № 6. С. 359–370.

112. Almeida L. C. и др. Capsule-Based dry powder inhaler evaluation using CFD-DEM simulations and next generation impactor data // Eur. J. Pharm. Sci. 2022. Т. 175. С. 106226.

113. Benque B., Khinast J. G. Estimating inter-patient variability of dispersion in dry powder inhalers using CFD-DEM simulations // Eur. J. Pharm. Sci. 2021. Т. 156. С. 105574.

114. Herriges M., Morrisey E. E. Lung development: orchestrating the generation and regeneration of a complex organ // Development. 2014. Т. 141, № 3. С. 502–513.

115. Kaialy W. и др. Effect of carrier particle shape on dry powder inhaler performance // Int. J. Pharm. 2011. Т. 421, № 1. С. 12–23.

116. Crouter A., Briens L. The Effect of Moisture on the Flowability of Pharmaceutical Excipients // AAPS PharmSciTech. 2014. Т. 15, № 1. С. 65–74.

117. Weers J. G., Miller D. P. Formulation Design of Dry Powders for Inhalation // J. Pharm. Sci. 2015. Т. 104, № 10. С. 3259–3288.

118. Guo S. и др. Surface charge control for zwitterionic polymer brushes: Tailoring surface properties to antifouling applications // J. Colloid Interface Sci. 2015. Т. 452. С. 43–53.

119. Chakrabarty R. K. и др. Morphology based particle segregation by electrostatic charge // J. Aerosol Sci. 2008. Т. 39, № 9. С. 785–792.

120. Usmani O. S., Lavorini F. Principles of Inhaled Therapy // Inhaled Delivery Systems for the Treatment of Asthma and COPD. 1-е изд. Boca Raton: CRC Press, 2023. С. 1–11.

121. Rahimpour Y., Kouhsoltani M., Hamishehkar H. Alternative carriers in dry powder inhaler formulations // Drug Discov. Today. 2014. Т. 19, № 5. С. 618–626.

122. Hebbink G. A., Dickhoff B. H. J. Application of lactose in the pharmaceutical industry // Lactose. Elsevier, 2019. С. 175–229.

123. Hertel N., Birk G., Scherließ R. Performance tuning of particle engineered mannitol in dry powder inhalation formulations // Int. J. Pharm. 2020. Т. 586. С. 119592.

124. Healy A. M. и др. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles // Adv. Drug Deliv. Rev. 2014. Т. 75. С. 32–52.

125. Parumasivam T. и др. Dry powder inhalable formulations for anti-tubercular therapy // Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. Т. 102. С. 83–101.

126. Щербакова Л. А. и др. Исследование свойств порошков с наполнителем, полученных распылительной сушкой // Вестник Тамбовского государственного технического университета. 2025. Т. 31, № 4. С. 672–684.

127. Patra J. K. и др. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects // J. Nanobiotechnology. 2018. Т. 16, № 1. С. 71.

128. Wang W. и др. Pulmonary delivery nanomedicines towards circumventing physiological barriers: Strategies and characterization approaches // Adv. Drug Deliv. Rev. 2022. Т. 185. С. 114309.

129. Zhang J. и др. Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles // Adv. Drug Deliv. Rev. 2011. Т. 63, № 6. С. 441–455.

130. Puri V. и др. Inhalation potential of N-Acetylcysteine loaded PLGA nanoparticles for the management of tuberculosis: In vitro lung deposition and efficacy studies // Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov. 2022. Т. 3. С. 100084.

131. Shaji J., Shaikh M. Formulation, optimization, and characterization of biocompatible inhalable d-cycloserine-loaded alginate-chitosan nanoparticles for pulmonary drug delivery // Asian J. Pharm. Clin. Res. 2016. С. 82.

132. Nemati E. и др. Ethambutol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles as Dry Powder Inhalable Formulation for Tuberculosis Therapy // AAPS PharmSciTech. 2019. Т. 20, № 3. С. 120.

133. Ma C. и др. Inhalable solid lipid nanoparticles for intracellular tuberculosis infection therapy: macrophage-targeting and pH-sensitive properties // Drug Deliv. Transl. Res. 2021. Т. 11, № 3. С. 1218–1235.

134. Dames P. и др. Targeted delivery of magnetic aerosol droplets to the lung // Nat. Nanotechnol. 2007. Т. 2, № 8. С. 495–499.

135. Hasenpusch G. и др. Magnetized aerosols comprising superparamagnetic iron oxide nanoparticles improve targeted drug and gene delivery to the lung // Pharm. Res. 2012. Т. 29, № 5. С. 1308–1318.

136. Maherani B. и др. Liposomes: A Review of Manufacturing Techniques and Targeting Strategies // Curr. Nanosci. 2011. Т. 7, № 3. С. 436–452.

137. Mehta P. P. и др. Recent advances in inhalable liposomes for treatment of pulmonary diseases: Concept to clinical stance // J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2020. Т. 56. С. 101509.

138. Misra A. и др. Recent advances in liposomal dry powder formulations: preparation and evaluation // Expert Opin. Drug Deliv. 2009. Т. 6, № 1. С. 71–89.

139. Gürsoy A., Kut E., Ozkirimli S. Co-encapsulation of isoniazid and rifampicin in liposomes and characterization of liposomes by derivative spectroscopy // Int. J. Pharm. 2004. Т. 271, № 1–2. С. 115–123.

140. Bhardwaj A. и др. Development and characterization of ligand-appended liposomes for multiple drug therapy for pulmonary tuberculosis // Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol. 2013. Т. 41, № 1. С. 52–59.

141. Rojanarat W. и др. Isoniazid proliposome powders for inhalation-preparation, characterization and cell culture studies // Int. J. Mol. Sci. 2011. Т. 12, № 7. С. 4414–4434.

142. Rojanarat W. и др. Inhaled pyrazinamide proliposome for targeting alveolar macrophages // Drug Deliv. 2012. Т. 19, № 7. С. 334–345.

143. Mehta S. K., Jindal N. Formulation of Tyloxapol niosomes for encapsulation, stabilization and dissolution of anti-tubercular drugs // Colloids Surf. B Biointerfaces. 2013. Т. 101. С. 434–441.

144. Miranda M. S. и др. Exploring inhalable polymeric dry powders for anti-tuberculosis drug delivery // Mater. Sci. Eng. C. 2018. Т. 93. С. 1090–1103.

145. Жукова А. А., Меньшутина Н. В. Способ получения микронизированных порошков для ингаляционного применения // Успехи в химии и химической технологии. 2015. Т. 29, № 20 (169). С. 106–108.

146. Omar S. M., Maziad N. A., El-Tantawy N. M. Pulmonary Delivery of Isoniazid in Nanogel-Loaded Chitosan Hybrid Microparticles for Inhalation // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2019. Т. 32, № 2. С. 78–87.

147. Lawlor C. и др. Therapeutic aerosol bioengineering of targeted, inhalable microparticle formulations to treat Mycobacterium tuberculosis (MTb) // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2012. Т. 23, № 1. С. 89–98.

148. Parumasivam T. и др. Rifapentine-loaded PLGA microparticles for tuberculosis inhaled therapy: Preparation and in vitro aerosol characterization // Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci. 2016. Т. 88. С. 1–11.

149. Cunha L. и др. Inhalable chitosan microparticles for simultaneous delivery of isoniazid and rifabutin in lung tuberculosis treatment // Drug Dev. Ind. Pharm. 2019. Т. 45, № 8. С. 1313–1320.

150. Grenha A. и др. Inhalable locust bean gum microparticles co-associating isoniazid and rifabutin: Therapeutic assessment in a murine model of tuberculosis infection // Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV. 2020. Т. 147. С. 38–44.

151. Biggs D. L. и др. In vitro and in vivo evaluation of the effects of PLA microparticle crystallinity on cellular response // J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc. 2003. Т. 92, № 1–2. С. 147–161.

152. O’Hara P., Hickey A. J. Respirable PLGA microspheres containing rifampicin for the treatment of tuberculosis: manufacture and characterization // Pharm. Res. 2000. Т. 17, № 8. С. 955–961.

153. Suarez S. Airways delivery of rifampicin microparticles for the treatment of tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. 2001. Т. 48, № 3. С. 431–434.

154. Sharma A., Sharma S., Khuller G. K. Lectin-functionalized poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles as oral/aerosolized antitubercular drug carriers for treatment of tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. 2004. Т. 54, № 4. С. 761–766.

155. Muttil P. и др. Inhalable microparticles containing large payload of anti-tuberculosis drugs // Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci. 2007. Т. 32, № 2. С. 140–150.

156. Parikh R., Dalwadi S. Preparation and characterization of controlled release poly-ε-caprolactone microparticles of isoniazid for drug delivery through pulmonary route // Powder Technol. 2014. Т. 264. С. 158–165.

157. Parikh R. и др. Inhaled microparticles of antitubercular antibiotic for in vitro and in vivo alveolar macrophage targeting and activation of phagocytosis // J. Antibiot. (Tokyo). 2014. Т. 67, № 5. С. 387–394.

158. Elgadir M. A. и др. Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: A review // J. Food Drug Anal. 2015. Т. 23, № 4. С. 619–629.

159. Bhavya M. V., Gowda D. V., Srivastava A. Development and characterization of ethionamide loaded microparticles as dry powder inhalers for multi-drug resistant tuberculosis // Sch. Res. Libr. 2016. Т. 8, № 9. С. 70–76.

160. Kundawala A. J. и др. Preparation of Microparticles Containing Rifampicin as Dry Powder Formulation: In Vitro Studies on Aerosol Performance.

161. Kundawala A. J. и др. Influence of Formulation Components on Aerosolization Properties of Isoniazid Loaded Chitosan Microspheres.

162. Pai R. V. и др. Development and Evaluation of Chitosan Microparticles Based Dry Powder Inhalation Formulations of Rifampicin and Rifabutin // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2016. Т. 29, № 2. С. 179–195.

163. Oliveira P. M. и др. Microparticles prepared with 50–190 kDa chitosan as promising non-toxic carriers for pulmonary delivery of isoniazid // Carbohydr. Polym. 2017. Т. 174. С. 421–431.

164. Park J.-H. и др. Chitosan microspheres as an alveolar macrophage delivery system of ofloxacin via pulmonary inhalation // Int. J. Pharm. 2013. Т. 441, № 1–2. С. 562–569.

165. Bhardwaj A. и др. Pulmonary delivery of antitubercular drugs using spray-dried lipid–polymer hybrid nanoparticles // Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol. 2016. Т. 44, № 6. С. 1544–1555.

166. Mukhtar M. и др. Aerodynamic properties and in silico deposition of isoniazid loaded chitosan/thiolated chitosan and hyaluronic acid hybrid nanoplex DPIs as a potential TB treatment // Int. J. Biol. Macromol. 2020. Т. 165. С. 3007–3019.

167. Loira-Pastoriza C., Todoroff J., Vanbever R. Delivery strategies for sustained drug release in the lungs // Adv. Drug Deliv. Rev. 2014. Т. 75. С. 81–91.

168. Tsapis N. и др. Direct lung delivery of para-aminosalicylic acid by aerosol particles // Tuberc. Edinb. Scotl. 2003. Т. 83, № 6. С. 379–385.

169. Garcia-Contreras L. и др. Inhaled large porous particles of capreomycin for treatment of tuberculosis in a guinea pig model // Antimicrob. Agents Chemother. 2007. Т. 51, № 8. С. 2830–2836.

170. Fiegel J. и др. Preparation and in vivo evaluation of a dry powder for inhalation of capreomycin // Pharm. Res. 2008. Т. 25, № 4. С. 805–811.

171. Choi J.-C. и др. Preparation and Evaluation of Inhalable Amifostine Microparticles Using Wet Ball Milling // Pharmaceutics. 2023. Т. 15, № 6. С. 1696.

172. Carling C.-J., Brülls M. Milling of poorly soluble crystalline drug compounds to generate appropriate particle sizes for inhaled sustained drug delivery // Int. J. Pharm. 2021. Т. 593. С. 120116.

173. Malamatari M. и др. Pharmaceutical nanocrystals: production by wet milling and applications // Drug Discov. Today. 2018. Т. 23, № 3. С. 534–547.

174. Chang R. Y. K. и др. Overcoming challenges for development of amorphous powders for inhalation // Expert Opin. Drug Deliv. 2020. Т. 17, № 11. С. 1583–1595.

175. Marschall C. и др. Preparation of high concentration protein powder suspensions by milling of lyophilizates // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2021. Т. 166. С. 75–86.

176. Party P., Ambrus R. Investigation of Physico-Chemical Stability and Aerodynamic Properties of Novel «Nano-in-Micro» Structured Dry Powder Inhaler System // Micromachines. 2023. Т. 14, № 7. С. 1348.

177. Nykamp G., Carstensen U., Müller B. W. Jet milling--a new technique for microparticle preparation // Int. J. Pharm. 2002. Т. 242, № 1–2. С. 79–86.

178. Huang Z. и др. Ultra-fine dispersible powders coated with l-Leucine via two-step co-milling // Adv. Powder Technol. 2018. Т. 29, № 12. С. 2957–2965.

179. Islam T. и др. Development of nanoparticles for pharmaceutical preparations using supercritical techniques // Chem. Eng. Commun. 2022. Т. 209, № 12. С. 1642–1663.

180. Liu H. и др. Supercritical Fluids: An Innovative Strategy for Drug Development // Bioengineering. 2024. Т. 11, № 8. С. 788.

181. Hadiwinoto G. D., Lip Kwok P. C., Lakerveld R. A Review on Recent Technologies for the Manufacture of Pulmonary Drugs // Ther. Deliv. 2018. Т. 9, № 1. С. 47–70.

182. Mishima K. Biodegradable particle formation for drug and gene delivery using supercritical fluid and dense gas // Adv. Drug Deliv. Rev. 2008. Т. 60, № 3. С. 411–432.

183. Wu H.-T. и др. Formulation of inhalable beclomethasone dipropionate-mannitol composite particles through low-temperature supercritical assisted atomization // J. Supercrit. Fluids. 2021. Т. 168. С. 105095.

184. Costa C. и др. Inhalable hydrophilic molecule-loaded liposomal dry powder formulations using supercritical CO2 – assisted spray-drying // J. CO2 Util. 2021. Т. 53. С. 101709.

185. Кудряшова Е. В. и др. Микронизация левофлоксацина методом сверхкритического антисольвентного осаждения // Сверхкритические флюиды: теория и практика. 2015. Т. 10, № 4. С. 52–66.

186. Ma Z. и др. Supercritical antisolvent-fluidized bed for the preparation of dry powder inhaler for pulmonary delivery of nanomedicine // Int. J. Pharm. 2023. Т. 648. С. 123580.

187. Hong D.-X. и др. Preparation of micrometric powders of parathyroid hormone (PTH1-34)-loaded chitosan oligosaccharide by supercritical fluid assisted atomization // Int. J. Pharm. 2018. Т. 545, № 1–2. С. 389–394.

188. Kankala R. K. и др. Supercritical fluid (SCF)-assisted fabrication of carrier-free drugs: An eco-friendly welcome to active pharmaceutical ingredients (APIs) // Adv. Drug Deliv. Rev. 2021. Т. 176. С. 113846.

189. Wang M. и др. Effect and application of spray drying and freeze drying on characterization of walnut oil microcapsules // J. Food Eng. 2024. Т. 376. С. 112083.

190. Зевак Е. Г. и др. Применение физических методов фармации для улучшения свойств лекарственных форм // Химическая технология. 2013. Т. 14, № 8. С. 480–491.

191. Doan T. V. P., Couet W., Olivier J. C. Formulation and in vitro characterization of inhalable rifampicin-loaded PLGA microspheres for sustained lung delivery // Int. J. Pharm. 2011. Т. 414, № 1–2. С. 112–117.

192. Gordon A. и др. Inhalable Dry Powders for Lung mRNA Delivery // Adv. Healthc. Mater. 2024. Т. 13, № 29. С. 2400509.

193. Lo J. C. K., Pan H. W., Lam J. K. W. Inhalable Protein Powder Prepared by Spray-Freeze-Drying Using Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin as Excipient // Pharmaceutics. 2021. Т. 13, № 5. С. 615.

194. Ogawa K. и др. Stable and inhalable powder formulation of mRNA-LNPs using pH-modified spray-freeze drying // Int. J. Pharm. 2024. Т. 665. С. 124632.

195. Diab R. и др. Formulation and in vitro characterization of inhalable polyvinyl alcohol-free rifampicin-loaded PLGA microspheres prepared with sucrose palmitate as stabilizer: Efficiency for ex vivo alveolar macrophage targeting // Int. J. Pharm. 2012. Т. 436, № 1–2. С. 833–839.

196. Abla K. K., Mehanna M. M. Freeze-drying: A flourishing strategy to fabricate stable pharmaceutical and biological products // Int. J. Pharm. 2022. Т. 628. С. 122233.

197. Vishali D. A. и др. Spray freeze drying: Emerging applications in drug delivery // J. Controlled Release. 2019. Т. 300. С. 93–101.

198. Lechanteur A., Evrard B. Influence of Composition and Spray-Drying Process Parameters on Carrier-Free DPI Properties and Behaviors in the Lung: A review // Pharmaceutics. 2020. Т. 12, № 1. С. 55.

199. Vehring R., Foss W. R., Lechuga-Ballesteros D. Particle formation in spray drying // J. Aerosol Sci. 2007. Т. 38, № 7. С. 728–746.

200. Alhajj N., O'Reilly N. J., Cathcart H. Designing enhanced spray dried particles for inhalation: A review of the impact of excipients and processing parameters on particle properties // Powder Technol. 2021. Т. 384. С. 313–331.

201. Vehring R. Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying // Pharm. Res. 2008. Т. 25, № 5. С. 999–1022.

202. Trisopon K., Kittipongpatana O. S., Saokham P. Optimizing large porous mannitol-leucine microparticles via spray drying technique // Adv. Powder Technol. 2024. Т. 35, № 7. С. 104512.

203. Zillen D. и др. Natural and bioinspired excipients for dry powder inhalation formulations // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2021. Т. 56. С. 101497.

204. Zhang X. и др. Co-spray-dried poly-L-lysine with L-leucine as dry powder inhalations for the treatment of pulmonary infection: Moisture-resistance and desirable aerosolization performance // Int. J. Pharm. 2022. Т. 624. С. 122011.

205. Sibum I. и др. Dispersibility and Storage Stability Optimization of High Dose Isoniazid Dry Powder Inhalation Formulations with L-Leucine or Trileucine // Pharmaceutics. 2019. Т. 12, № 1. С. 24.

206. Романова Д. Е., Меньшутина Н. В. Получение порошка для ингаляционного введения распылительной сушкой // Успехи в химии и химической технологии. 2022. Т. 36, № 13 (262). С. 31–33.

207. Berkenfeld K. и др. Formulation strategies, preparation methods, and devices for pulmonary delivery of biologics // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2024. Т. 204. С. 114530.

208. Zhou Q. T. и др. Inhaled formulations and pulmonary drug delivery systems for respiratory infections // Adv. Drug Deliv. Rev. 2015. Т. 85. С. 83–99.

209. Sibum I. и др. Characterization and Formulation of Isoniazid for High-Dose Dry Powder Inhalation // Pharmaceutics. 2019. Т. 11, № 5. С. 233.

210. Momin M. A. M. и др. Co-spray drying of hygroscopic kanamycin with the hydrophobic drug rifampicin to improve the aerosolization of kanamycin powder for treating respiratory infections // Int. J. Pharm. 2018. Т. 541, № 1–2. С. 26–36.

211. Kandasamy S., Naveen R. A review on the encapsulation of bioactive components using spray-drying and freeze-drying techniques // J. Food Process Eng. 2022. Т. 45, № 8. С. e14059.

212. Ishwarya S. P., Anandharamakrishnan C., Stapley A. G. F. Spray-freeze-drying: A novel process for the drying of foods and bioproducts // Trends Food Sci. Technol. 2015. Т. 41, № 2. С. 161–181.

213. Щербакова Л. А. и др. Исследование ингаляционных микропорошков, полученных методом распылительной сушки // Тонкие химические технолог. 2024. Т. 19, № 4. С. 327–336.

214. Щербакова Л. А. и др. Исследование влияния полимерной матрицы и технологических параметров распылительной сушки на свойства порошковой ингаляционной композиции // Вестник Тамбовского государственного технического университета. 2024. Т. 30, № 4. С. 687–696.

215. Гордиенко М. Г. и др. Ингаляционные композиции (с быстрым и пролонгированным высвобождением изониазида) и конструкция дозированного порошкового ингалятора. 2024. Ноу-хау. Приказ № 165 ОД от 8.10.2026 г.

216. Саитгареева А. И., Щербакова Л. А., Гордиенко М. Г. Получение микронизированных порошков для ингаляций методом распылительной сушки // Сборник материалов V Международного симпозиума. Белгород, 2023. С. 376–378.

217. Саитгареева А. И. и др. Разработка конструкции дозирующего порошкового ингалятора // Успехи в химии и химической технологии. 2024. Т. 38, № 9. С. 74–76.

218. Петрикова Е. А. и др. Планирование оптимального эксперимента для определения состава композиции и условий его производства // Успехи в химии и химической технологии. 2024. Т. 38, № 9. С. 67–69.

219. Щербакова Л. А., Петрикова Е. А., Гордиенко М. Г. Определение параметров производства противотуберкулезного средства в форме порошка для ингаляций // Сборник тезисов XV научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых имени профессора, Лауреата Государственной премии СССР А.С. Дудырева «НЕДЕЛЯ НАУКИ-2025. Творчество молодежи – будущему России». Санкт-Петербург, 2025. С. 223.

220. Щербакова Л. А., Петрикова Е. А., Гордиенко М. Г. Применение поликапролактона и полимолочной кислоты для получения ингаляционных композиций // Материалы XXI международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения». 2025. С. 329.

221. Menter F. R. Review of the shear-stress transport turbulence model experience from an industrial perspective // Int. J. Comput. Fluid Dyn. 2009. Т. 23, № 4. С. 305–316.

222. De Boer A. H., Chan H. K., Price R. A critical view on lactose-based drug formulation and device studies for dry powder inhalation: Which are relevant

and what interactions to expect? // Adv. Drug Deliv. Rev. 2012. Т. 64, № 3. С. 257–274.

223. Щербакова Л. А., Косатинова А. И., Гордиенко М. Г. Влияние лактозы как носителя на однородность дозирования порошка для ингаляций // VII Международный симпозиум «Innovations in life sciences». Белгород, 2025. С. 434–436.

224. Lalande L. и др. Mathematical modeling and systems pharmacology of tuberculosis: Isoniazid as a case study // J. Theor. Biol. 2016. Т. 399. С. 43–52.

225. Prideaux B. и др. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions // Nat. Med. 2015. Т. 21, № 10. С. 1223–1227.

226. Щербакова Л. А. и др. Обоснование эффективности ингаляционного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида методами моделирования фармакокинетики и фармакодинамики // Вестник ВГУИТ. 2025. Т. 87, № 3. С. 78–86.

227. Peloquin C. A. и др. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. Т. 41, № 12. С. 2670–2679.

228. Donald P. R., Diacon A. H. The early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs: a literature review // Tuberculosis. 2008. Т. 88. С. S75–S83.

229. Marino S., Kirschner D. E. The human immune response to Mycobacterium tuberculosis in lung and lymph node // J. Theor. Biol. 2004. Т. 227, № 4. С. 463–486.

230. Wigginton J. E., Kirschner D. A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with *Mycobacterium tuberculosis* // J. Immunol. 2001. Т. 166, № 3. С. 1951–1967.

231. Hoff D. R. и др. Location of Intra- and Extracellular M. tuberculosis Populations in Lungs of Mice and Guinea Pigs during Disease Progression and after Drug Treatment // PLoS ONE / под ред. Tailleux L. 2011. Т. 6, № 3. С. e17550.

232. Manca C. и др. Mycobacterium tuberculosis CDC1551 induces a more vigorous host response in vivo and in vitro, but is not more virulent than other clinical isolates // J. Immunol. Baltim. Md 1950. 1999. Т. 162, № 11. С. 6740–6746.

233. North R. J., Izzo A. A. Mycobacterial virulence. Virulent strains of Mycobacteria tuberculosis have faster in vivo doubling times and are better equipped to resist growth-inhibiting functions of macrophages in the presence and absence of specific immunity // J. Exp. Med. 1993. Т. 177, № 6. С. 1723–1733.

234. Gumbo T. и др. Isoniazid's Bactericidal Activity Ceases because of the Emergence of Resistance, Not Depletion of *Mycobacterium tuberculosis* in the Log Phase of Growth // J. Infect. Dis. 2007. Т. 195, № 2. С. 194–201.

235. Jayaram R. и др. Isoniazid Pharmacokinetics-Pharmacodynamics in an Aerosol Infection Model of Tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Т. 48, № 8. С. 2951–2957.

236. Chanwong S. и др. Intracellular growth and drug susceptibility of Mycobacterium tuberculosis in macrophages // Tuberculosis. 2007. Т. 87, № 2. С. 130–133.

237. Lewinsohn D. M. и др. Human purified protein derivative-specific CD4+ T cells use both CD95-dependent and CD95-independent cytolytic mechanisms // J. Immunol. Baltim. Md 1950. 1998. Т. 160, № 5. С. 2374–2379.

238. Flesch I. E., Kaufmann S. H. Activation of tuberculostatic macrophage functions by gamma interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor // Infect. Immun. 1990. Т. 58, № 8. С. 2675–2677.

239. Rojas M. и др. Differential induction of apoptosis by virulent Mycobacterium tuberculosis in resistant and susceptible murine macrophages: role of nitric oxide and mycobacterial products // J. Immunol. Baltim. Md 1950. 1997. Т. 159, № 3. С. 1352–1361.

240. Van Furth R., Diesselhoff-den Dulk M. C., Mattie H. Quantitative study on the production and kinetics of mononuclear phagocytes during an acute inflammatory reaction // J. Exp. Med. 1973. Т. 138, № 6. С. 1314–1330.

241. Oddo M. и др. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular Mycobacterium tuberculosis // J. Immunol. Baltim. Md 1950. 1998. Т. 160, № 11. С. 5448–5454.

242. Nainwal N., Sharma Y., Jakhmola V. Dry powder inhalers of antitubercular drugs // Tuberculosis. 2022. Т. 135. С. 102228.

243. Donald P. R. и др. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid // Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2004. Т. 39, № 10. С. 1425–1430.

244. Wallis R. S., Palaci M., Eisenach K. Persistence, Not Resistance, Is the Cause of Loss of Isoniazid Effect // J. Infect. Dis. 2007. Т. 195, № 12. С. 1870–1871.

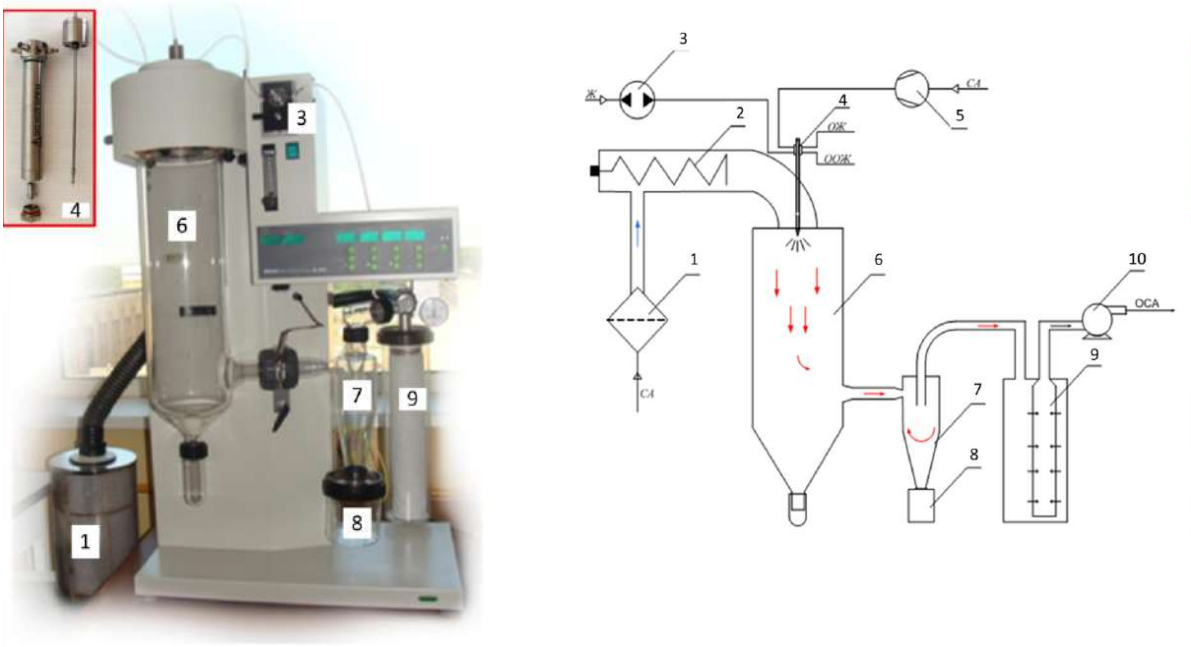
245. Jindani A., Doré C. J., Mitchison D. A. Bactericidal and Sterilizing Activities of Antituberculosis Drugs during the First 14 Days // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Т. 167, № 10. С. 1348–1354.

246. Щербакова Л. А., Гордиенко М. Г., Меньшутина Н. В. Программный модуль расчёта фармакокинетики и фармакодинамики изониазида при ингаляционном введении: программа для ЭВМ.: пат. №2025693401 RU.

Приложение 1. Экспериментальное оборудование и методы исследования характеристик порошков

1. Распылительная сушилка BÜCHI Mini Spray Dryer B-290

На рисунке 1 представлена распылительная установка *BÜCHI Mini Spray Dryer B-290*, которая была использована для получения ингаляционных порошков.



(а) (б)

Рисунок 1 – а) Распылительная сушилка *BÜCHI Mini Spray Dryer B-290*; б) Схема *BÜCHI Mini Spray Dryer B-290.*

1 – фильтр очистки сушильного агента; 2 – электрокалорифер; 3 –перистальтический насос; 4 – пневматическая форсунка; 5 – компрессор; 6 – сушильная камера; 7 – циклон; 8 – сборник для готового продукта; 9 – рукавный фильтр; 10 –насос для отработанного сушильного агента; СА – сушильный агент; ООЖ – отработанная охлаждающая жидкость; ОЖ – охлаждающая жидкость; ОСА – отработанный сушильный агент.

Работа установки начинается с подготовки сушильного агента, который нагнетается компрессором (5), проходит через фильтр грубой очистки (1) и нагревается в электрокалорифере (2) перед поступлением в сушильную камеру (6). Подача жидкости осуществляется перистальтическим насосом (3), а распыление – пневматической форсункой (4). После подачи жидкости, в сушильной камере происходит быстрое испарение растворителя с

образованием газодисперсной смеси, которая далее уносится воздушным потоком и разделяется в циклоне (7). Высушенный продукт собирается в ёмкости (8), а отработанный сушильный агент, предварительно очищенный рукавным фильтром (9), удаляется аспиратором (10). Расход жидкости определяется ф/х свойствами высушиваемой жидкости и диаметром трубки, через которую подают жидкость.

Основные технические характеристики *BÜCHI Mini Spray Dryer B-290* приведены в таблице 1. Контроль расхода сжатого воздуха осуществляется с помощью ротаметра. В таблице 2 показана зависимость между показаниями ротаметра и расходом сжатого воздуха.

Таблица 1 – Технические характеристики *BÜCHI Mini Spray Dryer B-290*

Производительность по испаренной влаге	по воде – 1 л/ч по органическим растворителям >1 л/час
Температура сушильного агента	до 220 °C
Точность контроля температуры	+/- 2°C
Потребление сжатого воздуха (рабочее давление 5 бар)	200 ÷ 2000 л/ч
Расход сушильного агента	до 35 $м^3$/ч
Температура сушильного агента	до 220 °C
Потребляемая мощность	2900 Вт
Рабочее напряжение в сети	200/230 В ± 10%, 50/60 Гц
Мощность электрокалорифера	2300 Вт

Таблица 2 – Зависимость расхода сжатого воздуха от показаний ротаметра

Высота положения шарика в ротаметре, мм	Нормальный расход, л/ч	Падение давления на сопле	Расход, л/ч
20	246	0.15	283
25	301	0.18	355
30	357	0.23	439
35	414	0.3	538
40	473	0.41	667
45	536	0.55	831
50	601	0.75	1052
55	670	1.05	1374
60	742	1.35	1744
65	819	1.8	2293

На рисунке 2 отражена зависимость между показаниями аспиратора и скоростью потока воздуха. Максимальная производительность аспиратора составляет 37 м³/ч.

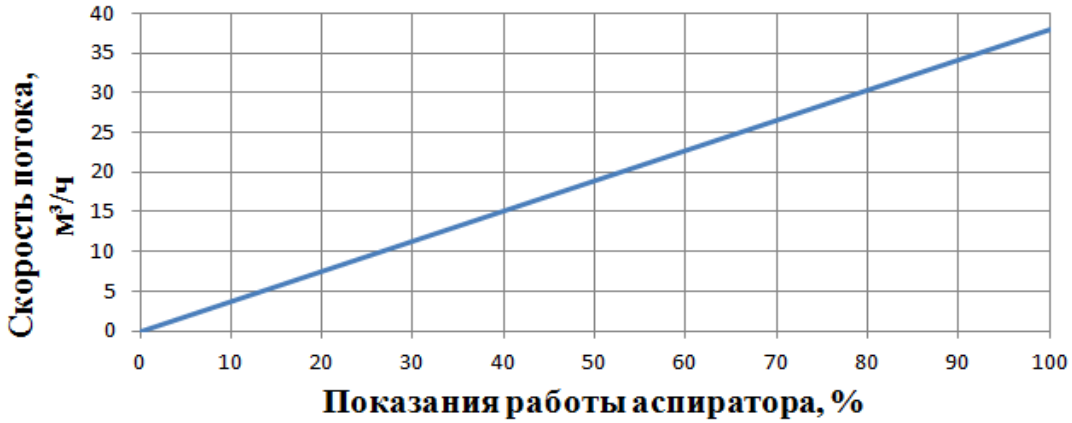


Рисунок 2 – Зависимость скорости потока (м³/ч) от показаний аспиратора (%)

1. Гомогенизатор погружной *Ultra Turrax T18*

Гомогенизатор *Ultra Turrax T18 (IKA)* (Рисунок 3) – устройство для эмульгирования водно-масляных эмульсий, конструкция которого относится к типу “ротор-статор”.



Рисунок 3 – Гомогенизатор *ULTRA TURRAX T18*

В таблице 3 приведены основные технические параметры гомогенизатора. Диспергирующий элемент включает неподвижный статор и

вращающийся ротор с зубцами. Продукт, проходя через зазоры между ротором и статором под действием высоких скоростей, подвергается интенсивному измельчению (Рисунок 3).

Таблица 3 – Технические характеристики гомогенизатора *ULTRA TURRAX T18*

Номинальная входная/выходная мощность мотора	300/160 Вт
Тип регулирования скорости	Бесступенчатое
Диапазон рабочих скоростей	6000-24000 об/мин
Габаритные размеры	78x78x220 мм
Вес	1.2 кг
Допустимая температура окружающей среды	5-40 ˚C
Допустимая влажность	80%
Класс защиты в соответствии с DIN 40050	IP40
Напряжение/частота	230 В, 50/60 Гц

2. Методы исследования характеристик порошков

В ходе аналитических исследований ингаляционных порошков определялись следующие параметры: выход продукта, остаточное влагосодержание, насыпная плотность, распределение частиц по размерам и угол естественного откоса. Измерения осуществлялись сразу после наработки образцов, через 2 недели и 6 месяцев хранения при температуре 40 °C, при относительной влажности 70 %.

Выход продукта (η, %) рассчитывался как процентное отношение массы порошка, полученного после распылительной сушки ($m_{\text{после сушки}}$, г), к массе твердого вещества, использованного для приготовления раствора ($m_{\text{общее}}$, г):

$$\eta = \frac{\mathrm{m}_{\text{после сушки}}}{\mathrm{m}_{\text{общее}}} \cdot 100\% \qquad (1)$$

Гранулометрический состав каждого порошкового образца определяли, помещая небольшое количество вещества на камеру Горяева (Минимед, Россия) (рисунок 4).

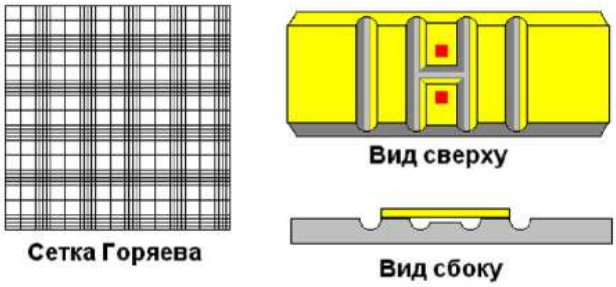


Рисунок 4 – Камера Горяева

Микрофотографии образцов были получены с помощью оптического микроскопа *Micros MCX – 100 Crocus* (Micros, Австрия) при стократном увеличении (Рисунок 5). *Micros MCX – 100 Crocus* – это лабораторный бинокулярный микроскоп, позволяющий выводить изображение микрочастиц на экран компьютера в режиме реального времени.



Рисунок 5 – Оптический микроскоп Micros MCX – 100 Crocus

Для обработки изображений использовалось программное обеспечение *ImageJ* (https://imagej.net/). Ориентируясь на размер сетки счетной камеры и увеличение микроскопа, определяли размер 300 частиц каждого образца.

Для описания дисперсионного состава образцов использовали медианный диаметр D_{50}, а также значения квантилей D_{10} и D_{90}. Для количественной оценки полидисперсности использовался средний диаметр, вычисляемый по совокупности размеров частиц.

Сканирующий электронный микроскоп *JEOL JSM-7610LV* (JEOL, Япония) был использован для исследования *поверхностной морфологии* микрочастиц.

Остаточное влагосодержание порошковых образцов определяли с помощью влагоанализатора *Axis AGS500* (Axis, Швеция) (рисунок 6). Образец помещали на весовую чашу для нагрева при температуре 40 °C галогеновыми лампами. Влагоанализатор непрерывно отслеживает изменение массы образца и по завершению высушивания показывает результат на дисплее.



Рисунок 6 – Влагоанализатор Axis AGS500

Для определения *насыпной плотности* порошок помещался в микропробирку (эппендорф), объемом 1 мл. По формуле (2) рассчитывали насыпную плотность (ρ, г/см^3) – отношение массы насыпного материала (m, г) к общему объему порошка (V, см^3):

$$\rho = \frac{m}{V} \qquad (2)$$

Для минимизации погрешности измерения каждое измерение проводилось трижды, после чего результаты усреднялись. Порошки с насыпной плотностью менее 0,6 г/см³ обладают высокой текучестью.

Угол естественного откоса (°) (рисунок 7) представляет собой постоянный, трехмерный угол, который формируется симметричным конусом из ингаляционной композиции относительно горизонтальной поверхности.

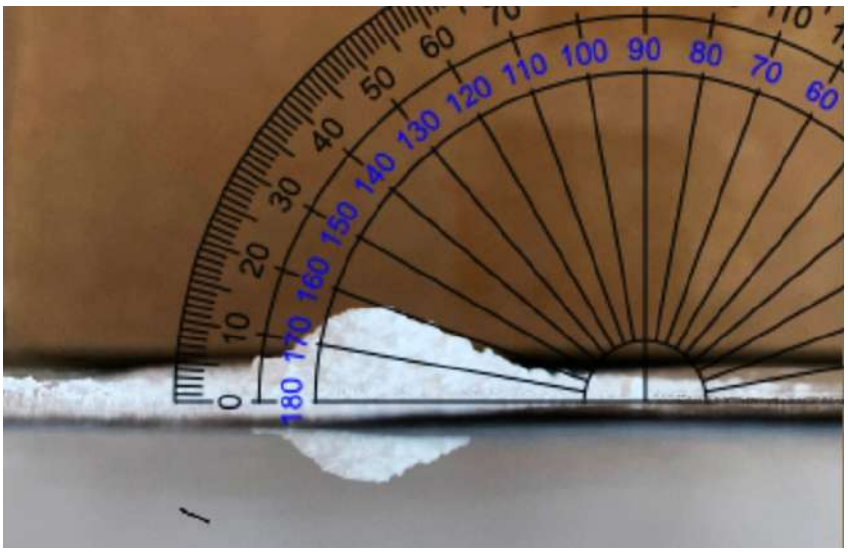


Рисунок 7 – Измерение угла естественного откоса

Для повышения точности измерения выполнялись в трех плоскостях, не менее трех раз.

Исследование стабильности ингаляционных композиций. Проверка образцов порошка на слеживаемость в стрессовых условиях в климатической камере является одним из методов оценки стабильности порошковых материалов при воздействии на них влаги и тепла. Такая процедура имитирует условия хранения, а более высокие значения температуры и влажности позволяет сократить сроки таких исследований. Условия для ускоренного хранения выбираются исходя из климатической зоны, в которой планируется применение лекарственной формы. Данная проверка была проведена в три этапа. На первом этапе осуществлялась подготовка образцов: 0,25 г образца помещали в твердые желатиновые капсулы. Для каждого образца наполняли по 4 капсулы (2 капсулы для двухнедельного испытания и 2 другие для шестимесячного хранения). Каждую пару капсул помещали в маркированный конверт из фильтровальной бумаги, где указывались дата начала, дата завершения эксперимента и номер образца. На втором этапе образцы размещались в климатической камере, где поддерживались условия: температура 40°C и относительная влажность 70%. На третьем этапе проводили мониторинг и оценку характеристик по истечению срока хранения.

3. Методика исследования профиля высвобождения АФИ

Методика приготовления буферного раствора

Для моделирования условий, приближенных к физиологическим параметрам легочной ткани для исследования профиля высвобождения АФИ был использован фосфатно-буферный солевой раствор (PBS) с pH 7.4. Методика приготовления PBS заключалась в последовательном растворении в 800 мл дистиллированной воды при комнатной температуре (25 °C) следующих солей: 8 г/л хлорида натрия, 1.44 г/л гидрофосфата натрия, 0.2 г/л хлорида калия и 0.24 г/л дигидрофосфата калия. После полного растворения компонентов проводилась корректировка pH полученного раствора до 7.4 с последующим доведением объема до 1000 мл дистиллированной водой.

Методика проведения эксперимента по высвобождению АФИ

Исследование профиля высвобождения АФИ проводилось на трансдермальном диффузионном тестере DHC-6T (рисунок 8).



Рисунок 8 – Трансдермальный диффузионный тестер DHC-6T

Технические характеристики тестера приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Технические характеристики трансдермального диффузионного тестера

Рабочее напряжение	220 – 240В
Мощность нагрева	200 Вт
Безпузырьковые ячейки DHBF	6 шт.
Зоны контроля	Зона 1: Положение привода 1,2,3 Зона 2: Положение привода 4,5,6
Мешалка	Магнитная с тефлоновым покрытием
Скорость	500 – 600 об/мин
Диапазон температур	25~45° С
Точность температуры	0,3° С

Конструкция каждой ячейки вертикальной диффузии закупорена, для исключения пузырьков воздуха, которые могут повлиять на результаты тестирования. Стандартная ячейка имеет диаметр поверхности 15 мм и принимающий объем для тестируемого вещества 12 мл. Все ячейки имеют вход и выход для осуществления ввода буферного раствора и отбора пробы. Для обеспечения гомогенности распределения температуры и концентрации вещества, исследуемый образец перемешивается магнитной мешалкой на протяжении всего эксперимента.

Для проведения эксперимента мембрану закрепляли на ячейке с помощью пружинного механизма. Далее заполняли ячейки фосфатным буфером до уровня, при котором происходит контакт раствора с мембраной, после удаляли пузырьки воздуха. Затем включали нагрев тестируемой среды до температуры 37 °С. После достижения необходимой температуры равномерно распределяли навеску ингаляционной композиции на мембране. Эксперимент запускался включением мешалки. Отбор аликвот объемом 4 мл проводили в установленные временные интервалы.

Методика количественного определения АФИ

Количественное определение АФИ проводилось с помощью спектрофотометрического метода. Для построения калибровочного графика

были приготовлены стандартные растворы АФИ путем последовательного разбавления исходного раствора фосфатно-буферным раствором.

Спектры поглощения стандартных растворов регистрировали с помощью *спектрофотометра UNICO 2804* (рисунок 9) в диапазоне длин волн от 190 до 400 нм.



Рисунок 9 – Спектрофотометр UNICO 2804

На основании полученных данных, был построен калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации АФИ. Концентрацию АФИ определяли по калибровочной кривой, используя значения оптической плотности на длине волны максимума поглощения АФИ.

Калибровочный график по изониазиду

Эталонные растворы изониазида с концентрацией от 0,05 мг/мл до 0,0002 мг/мл готовили в фосфатном буферном растворе (ФБР) методом последовательных разбавлений. Для каждого стандартного раствора был получен спектр поглощения в УФ-области. Калибровочный график представлен на рисунке 10.

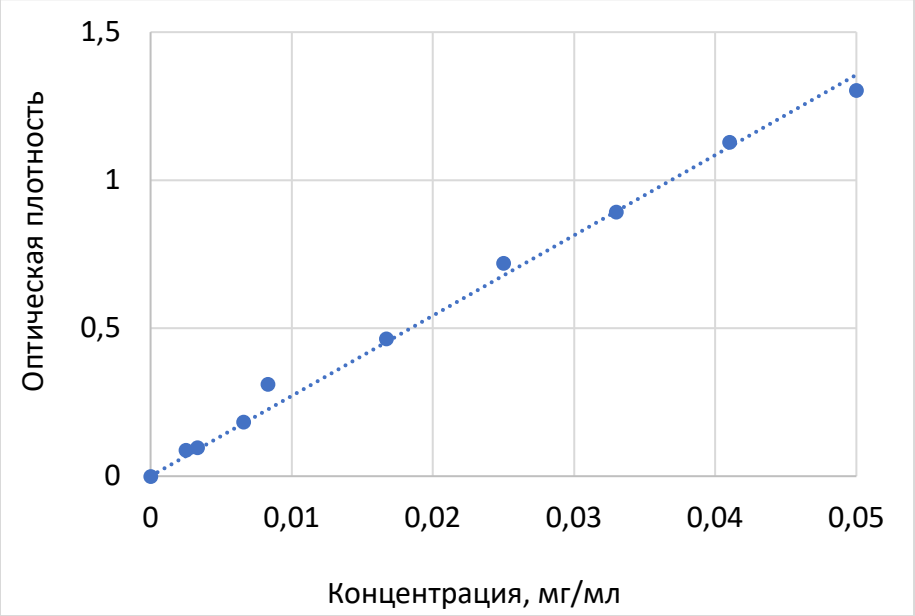


Рисунок 10 – Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации изониазида в растворе

Калибровочная кривая для количественного определения изониазида характеризуется линейной зависимостью и описывается следующим уравнением:

$$y = 27{,}118 \cdot x \qquad (3)$$

где x – концентрация изониазида, y – оптическая плотность.

Калибровочный график по пиразинамиду

Эталонные растворы пиразинамида с концентрацией от 0,033 мг/мл до 0,0055 мг/мл готовили в фосфатном буферном растворе (ФБР) методом последовательных разбавлений. Для каждого стандартного раствора был получен спектр поглощения в УФ-области. Калибровочный график представлен на рисунке 11.

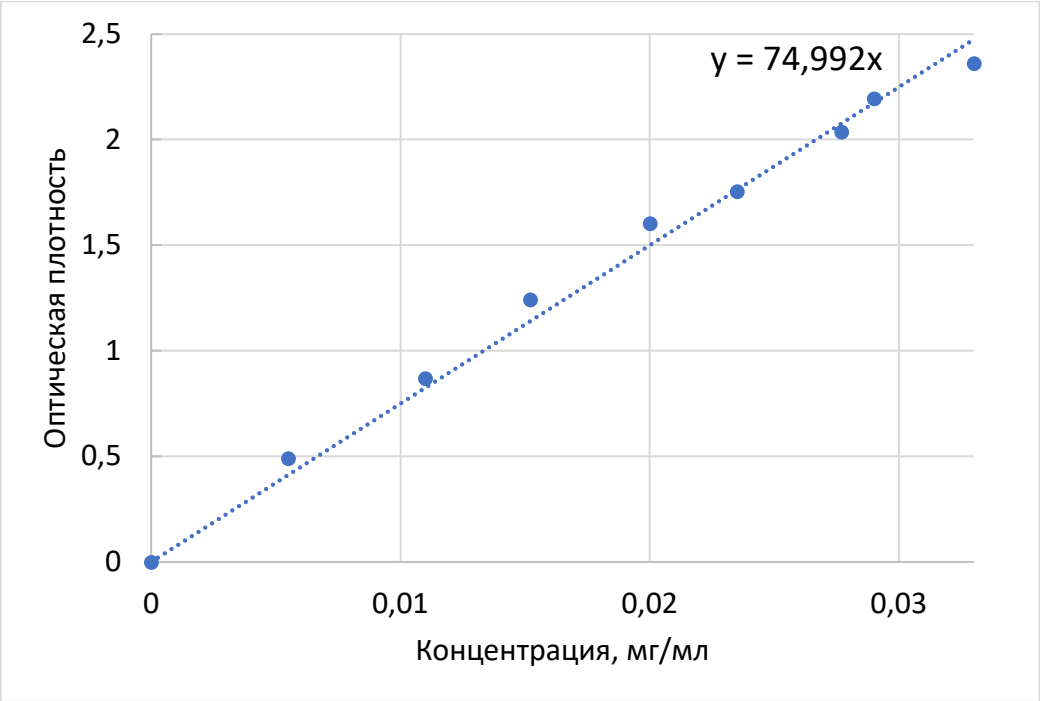


Рисунок 11 – Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации пиразинамида в растворе

Калибровочная кривая для количественного определения пиразинамида характеризуется линейной зависимостью и описывается следующим уравнением:

$$y = 74,992 * x \quad (4)$$

где x – концентрация изониазида, y – оптическая плотность.

Методика определения концентрации изониазида и пиразинамида методом Фирордта

Количественное определение изониазида и пиразинамида в бинарной смеси осуществляли методом Фирордта с использованием УФ – спектрофотомерии.

Метод Фирордта основан на законе Бугера-Ламберта-Бера, согласно которому оптическая плотность раствора прямо пропорциональна концентрации поглощающего вещества, а суммарное поглощение смеси на заданной длине волны является суммой поглощений ее отдельных компонентов. Для бинарной смеси метод Фирордта предполагает регистрацию

спектров поглощения при двух длинах волн (λ_1 и λ_2), соответствующих максимумам поглощения анализируемых веществ. В качестве аналитических длин волн были выбраны 263 нм (λ_1) соответствующая максимуму поглощения изониазида, и 269 нм (λ_2) соответствующая максимуму поглощения пиразинамида. Для каждого вещества предварительно определяли молярные коэффициенты поглощения (ε) компонентов на обеих длинах волн методом линейной регрессии зависимости оптической плотности от концентрации.

Концентрации компонентов бинарной смеси рассчитывали путем решения системы линейных уравнений:

$$\begin{cases} A_{\lambda_1} = \varepsilon_{\text{ИЗН},\lambda_1} * C_{\text{ИЗН}} + \varepsilon_{\text{ПЗМ},\lambda_1} * C_{\text{ПЗМ}} \\ A_{\lambda_2} = \varepsilon_{\text{ИЗН},\lambda_2} * C_{\text{ИЗН}} + \varepsilon_{\text{ПЗМ},\lambda_2} * C_{\text{ПЗМ}} \end{cases} \quad (5)$$

где $A_{\lambda_1}, A_{\lambda_2}$ – измеренные значения оптической плотности раствора при соответствующих длинах волн; $\varepsilon_{\text{ИЗН},\lambda}$, $\varepsilon_{\text{ПЗМ},\lambda}$ – молярные коэффициенты поглощения изониазида и пиразинамида; $C_{\text{ИЗН}}$, $C_{\text{ПЗМ}}$ – концентрации компонентов смеси.

Линейность зависимости оптической плотности от концентрации для каждого компонента подтверждали в исследуемом диапазоне концентраций в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера (6):

$$A = C * \varepsilon \quad (6)$$

Определенные значения молярных коэффициентов поглощения использовали для расчета концентраций изониазида и пиразинамида при анализе проницаемости ингаляционных композиций через мембрану

4. Каскадный импактор нового поколения

Каскадный импактор нового поколения (Copley) (рисунок 12) применяется для анализа аэродинамического распределения частиц в порошковых ингаляционных лекарственных формах. Диапазон рабочих

потоков воздуха (30–100 л/мин) позволяет моделировать различные физиологические режимы вдоха.

Конструктивные элементы импактора выполнены из инертных материалов (нержавеющая сталь, алюминий, титан), что исключает взаимодействие с активными компонентами порошковой лекарственной формы.

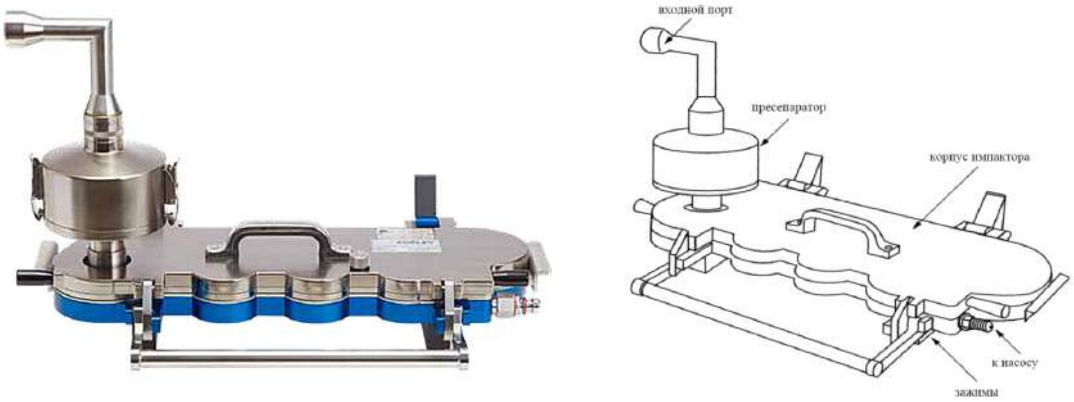


Рисунок 12 – Каскадный импактор нового поколения

В связи с отсутствием стандартных адаптеров, устройство подключали к импактору через переходник (рисунок 13), имитирующий гортань, созданный с учетом особенностей конструкции ингалятора и изготовленный методом 3D-печати (Рисунок 14). Переходник обеспечивал герметичное и корректное соединение ингалятора с импактором, воспроизводя условия, максимально приближенные к реальным условиям ингаляции.

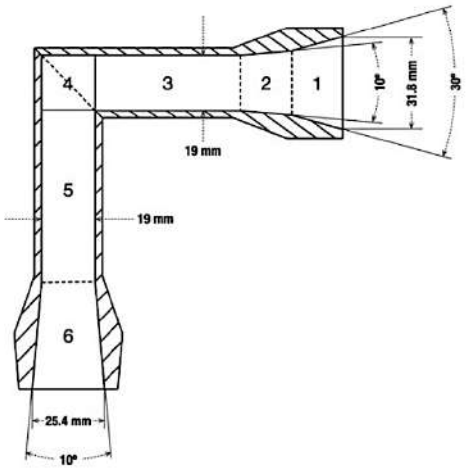


Рисунок 13 – Конструкция переходника для подключения ингалятора к каскадному импактору

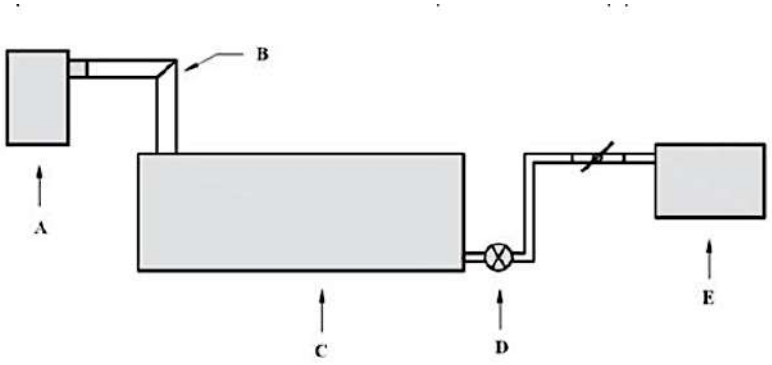


Рисунок 14 – Схема подключения ингалятора к каскадному импактору: A – ингалятор, B – переходник, C– импактор, D – клапан контроля потока, E – насос

Импактор состоит из трех основных элементов: нижнего корпуса, с улавливающими чашками, герметизирующего корпуса и крышки (рисунок 15 и рисунок 16). Все ступени, кроме первой, оснащены форсунками, регулирующие скорость воздушного потока и обеспечивающие осаждение частиц. Каскадный импактор включает терминальный микродиафрагменный сборник (МДС).

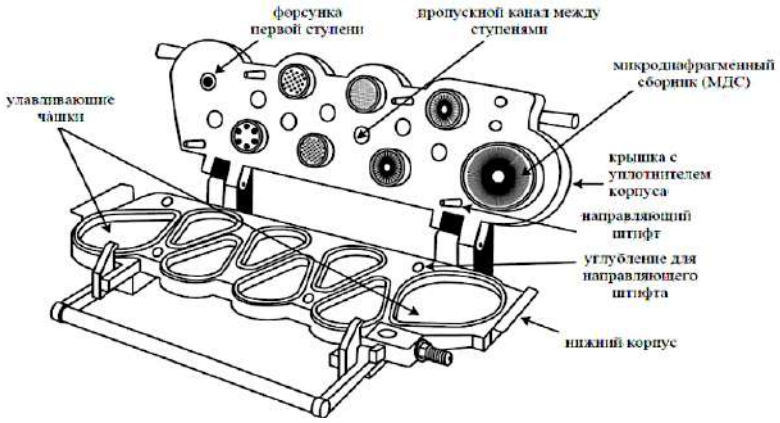


Рисунок 15 – Схема каскадного импактора

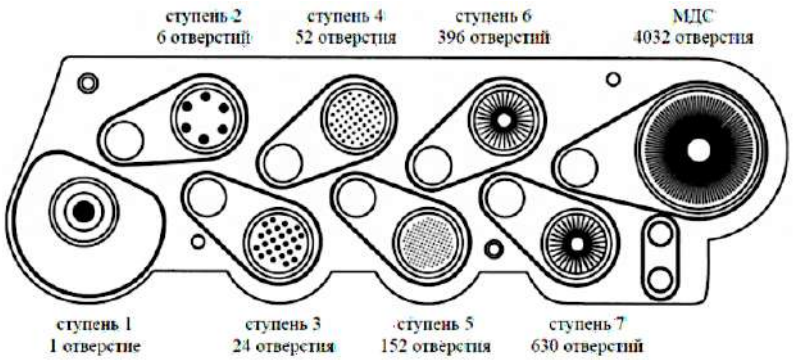


Рисунок 16 – Расположение форсунок на крышке импактора

Принцип работы каскадного импактора основан на аэродинамической сепарации частиц в зависимости от их инерционных свойств. Частицы с определённым аэродинамическим диаметром осаждаются на соответствующих ступенях, а более мелкие проходят дальше.

Эффективный аэродинамический диаметр отсечки *(D_{50}, Q)* определяется для каждой ступени при заданном расходе воздуха (*Q)* и характеризует размер частиц, оседающих на ней.

Для пересчёта диаметра отсечки при расходе воздуха, отличающемся от номинального, используется уравнение:

$$D_{50,Q} = D_{50,Q_n} * \left(\frac{Q_n}{Q}\right)^x \quad (7)$$

где $D_{50,Q}$– диаметр отсечки при экспериментальном расходе воздуха Q; D_{50,Q_n} – номинальное значение диаметра отсечки при стандартном расходе воздуха Q_n = 60 л/мин; x – эмпирический коэффициент, индивидуальный для каждой ступени.

В таблицах 5Таблица 5-7 представлены диаметры сечений для каждой ступени при расходе 25, 40 и 60 л/мин.

Таблица 5 – Диапазон диаметров при расходе 25 л/мин для каждой чаши

Ступень	Количество форсунок	Диапазон отсечки, мкм			x
		25 л/мин	40 л/мин	60 л/мин	
1	1	> 12.93	> 10.03	> 8.06	-
2	6	7.03–12.93	5.51–10.03	4.46–8.06	0.54
3	24	4.37–7.03	3.45–5.51	2.82–4.46	0.52
4	52	2.5–4.37	2.01–3.45	1.66–2.82	0.50
5	152	1.49–2.5	1.17–2.01	0.94–1.66	0.47
6	396	0.93–1.49	0.7–1.17	0.55–0.94	0.53
7	630	0.61–0.93	0.45–0.7	0.34–0.55	0.60
МДС (фильтр)	4032	<0.61	<0.45	<0.34	0.67

Таблица 6 – Диапазон диаметров при расходе 40 л/мин для каждой чаши

Ступень	Количество форсунок	Диапазон отсечки, мкм	*x*
1	1	> 8.06	-
2	6	4.46 – 8.06	0.54
3	24	2.82 – 4.46	0.52
4	52	1.66 – 2.82	0.50
5	152	0.94 – 1.66	0.47
6	396	0.55 – 0.94	0.53
7	630	0.34 – 0.55	0.60
МДС (фильтр)	4032	<0.34	0.67

Таблица 7 – Диапазон диаметров при расходе 60 л/мин для каждой чаши

Ступень	Количество форсунок	Диапазон отсечки, мкм	*x*
1	1	> 8.06	-
2	6	4.46 – 8.06	0.54
3	24	2.82 – 4.46	0.52
4	52	1.66 – 2.82	0.50
5	152	0.94 – 1.66	0.47
6	396	0.55 – 0.94	0.53
7	630	0.34 – 0.55	0.60
МДС (фильтр)	4032	<0.34	0.67

Оценка аэрации ингаляционных композиций с помощью каскадного импактора

Для проведения испытаний на каскадном импакторе в дозирующий порошковый ингалятор (ДПИ) загружалась навеска ингаляционной композиции, после чего ДПИ подключали к импактору через переходник. Скорость воздушного потока в системе была установлена на уровне 60 л/мин, что соответствует физиологическим параметрам вдоха пациента и требованиям фармакопей для тестирования порошковых ингаляторов.

Ингалятор активировали три раза по 5 секунд, обеспечивая выпуск доз порошка в импактор. После завершения испытаний каждую улавливающую чашу каскада и ингалятор взвешивали на аналитических весах для определения массы порошка, осевшего на каждой ступени, а также остаток препарата в ингаляторе.

Приложение 2. Приказ «О правовой охране РИД в качестве секрета производства (ноу-хау)»

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени Д. И.
Менделеева»
(РХТУ им. Д. И. Менделеева)

ПРИКАЗ

«28» декабря 2024 г. Москва № 1260Д

«О правовой охране РИД в качестве секрета производства (ноу-хау)»

В целях реализации соглашения № FSSM-2022-0004 «Научные основы разработки инновационных назальных и ингаляторных препаратов для лечения социальнозначимых заболеваний».

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Признать сведения в отношении РИД «Ингаляционные композиции (с быстрым и пролонгированным высвобождением изониазида) и конструкция дозированного порошкового ингалятора» содержащимся на материальном носителе (бумажный документ 6 стр.), в качестве секрета производства (ноу-хау), правообладателем которого является РХТУ им. Д. И. Менделеева.
2. Ввести в отношении сведений о «Ингаляционные композиции (с быстрым и пролонгированным высвобождением изониазида) и конструкция дозированного порошкового ингалятора» режим коммерческой тайны.
3. Руководителю Департамента бухгалтерского учета с соблюдением законодательно установленных требований обеспечить принятие к бухгалтерскому учету права на секрет производства (ноу-хау) «Ингаляционные композиции (с быстрым и пролонгированным высвобождением изониазида) и конструкция дозированного порошкового ингалятора» в качестве нематериального актива.
4. Начальнику общего отдела А.Г. Нестеровой организовать доведение настоящего приказа до начальника патентного отдела, заведующего кафедрой химического и фармацевтического инжиниринга, Директора департамента научно-технической политики, руководителя Департамента бухгалтерского учета, коллектива авторов в лицах: Гордиенко Мария Геннадьевна, Меньшутина Наталья Васильевна., Сафаров Руслан Рафиг Оглы, Щербакова Лариса Анатольевна, Саитгареева Алсу Ильдаровна, Петрикова Екатерина Александровна, Абрамов Андрей Александрович, Деркач Владислав Сергеевич.
5. Ответственным лицом за сохранение режима конфиденциальных сведений назначить Меньшутину Наталью Васильевну - Заведующего кафедрой химического и фармацевтического инжиниринга РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Проректор по науке и инновациям Е.В. Хайдуков

Приложение 3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025693401

Программный модуль расчета фармакокинетики и фармакодинамики изониазида при ингаляционном введении

Правообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева" (RU)***

Авторы: ***Щербакова Лариса Александровна (RU), Гордиенко Мария Геннадьевна (RU), Меньшутина Наталья Васильевна (RU)***

Заявка № **2025692481**
Дата поступления **17 ноября 2025 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ ***27 ноября 2025 г.***

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 00a570e4f7add8d531b4b8818e75f29506
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 04.09.2025 по 28.11.2026

Ю.С. Зубов

Приложение 4. Приказ «О правовой охране РИД в качестве секрета производства (ноу-хау)»

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева)

ПРИКАЗ

«08» октября 2026 г. № 165 ОД

Москва

О правовой охране РИД в качестве секрета производства (ноу-хау)

На основании протокола Комиссии по интеллектуальной собственности № 04/26 от 01.10.2026 года

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Признать сведения в отношении РИД «Противотуберкулезный ингаляционный препарат и дозирующее устройство, активируемое вдохом, для его доставки», созданного в рамках соглашения с Минобрнауки от 29.05.2026 № 075-03-2026-347/3 и содержащееся на бумажном носителе (4 стр.) в качестве секрета производства (ноу-хау), правообладателем которого является РХТУ им. Д.И. Менделеева.

2. Ввести в отношении сведений о РИД «Противотуберкулезный ингаляционный препарат и дозирующее устройство, активируемое вдохом, для его доставки» режим коммерческой тайны.

3. Главному бухгалтеру Т.А. Коробовой обеспечить принятие к бухгалтерскому учету права на секрет производства (ноу-хау) «Противотуберкулезный ингаляционный препарат и дозирующее устройство, активируемое вдохом, для его доставки» в качестве нематериального актива с соблюдением законодательно установленных требований.

4. Ответственным лицом за сохранение режима конфиденциальных сведений назначить Меньшутину Наталью Васильевну – Заведующего кафедрой химического и фармацевтического инжиниринга (ХФИ) РХТУ им. Д.И. Менделеева.

5. Начальнику Общего отдела А.Г. Нестеровой довести данный приказ до сведения должностных лиц РХТУ им. Д.И. Менделеева в части их касающейся.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа оставляю за собой.

Проректор по науке Р.А. Козловский