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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2026

Работа выполнена на кафедре химического и фармацевтического инжиниринга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель: доктор технических наук, доцент, профессор кафедры химического и фармацевтического инжиниринга Гордиенко Мария Геннадьевна, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Официальные оппоненты:

Доктор физико-математических наук, профессор Капранова Анна Борисовна	Заведующий кафедрой «Теоретическая и прикладная механика», ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»
Кандидат технических наук Фуфаева Валентина Михайловна	Доцент кафедры Процессов и аппаратов химических технологий имени Гельперина Н.И., ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет»

Защита состоится 10 декабря 2026 г в 11:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.2.6.09 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9, ауд. 443, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте:
https://www.muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/

Автореферат разослан « » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета РХТУ.2.6.09
Кандидат технических наук, доцент  В.А. Василенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, В.В. Кафарова, Н.В. Меньшутиной, Б.С. Сажина, Б.И. Леончика, С.П. Рудобашты и А.А. Долинского.

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, составами и условиями 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.



Рисунок 1 – Стратегия решения поставленных задач

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражены и обоснованы актуальность, научная новизна, практическая значимость и цель работы. Приведены основные задачи исследований, решение которых необходимо для достижения поставленной цели.

В первой главе представлен обзор научно-технической литературы, посвященный процессам получения ингаляционных лекарственных форм. Рассмотрены конструкции дозирующих устройств для доставки препаратов в легкие. На основании литературного обзора были сформулированы цель и основные задачи работы.

Во второй главе представлены результаты экспериментальных и аналитических исследований многокомпонентных порошков для ингаляций с немодифицированной и пролонгированной кинетикой высвобождения. С целью повышения эффективности проведения экспериментальной работы и обеспечения достоверности результатов исследования были использованы методы планирования эксперимента.



Рисунок 2 – Распылительная сушилка BÜCHI Mini Spray Dryer B-290

В ходе экспериментальных исследований были использованы планы полного (для немодифицированной формы) и дробного (для пролонгированной формы) факторного эксперимента, совмещенные с двумя латинскими квадратами, объемом 16 экспериментов. Ингаляционные композиции получали методом распылительной сушки (рисунок 2). У полученных порошков были оценены следующие показатели: выход продукта, гранулометрический состав, остаточное влагосодержание, насыпная плотность, угол естественного откоса, стабильность в стрессовых условиях. Перечень варьируемых параметров при наработке плацебо-композиций **с немодифицированной кинетикой высвобождения** и диапазон их допустимых значений приведены в таблице 1. Матрица планирования эксперимента представлена в таблице 2. Эксперименты 8 и 9 были проведены в трех повторностях для оценки дисперсии воспроизводимости.

Таблица 1 – Варьируемые параметры и диапазон их допустимых значений

Параметр	Обозначение	Диапазон значений			
		+1		-1	
Расход сушильного агента ($м^3$/ч)	X_1	37		32	
Расход сжатого воздуха на форсунку (л/ч)	X_2	600		470	
Температура сушильного агента на входе в камеру (°С)	X_3	180		150	
Производительность перистальтического насоса (%)*	X_4	55		45	
Варьируемые компоненты составов					
Материал матрицы	X_5	A	B	C	D
		ПВП	Маннит	ПВП:Маннит = 0.25:0.75	ПВП:Маннит = 0.75:0.25
Концентрация L-лейцина, (%)	X_6	10	15	20	25
		10 %	15 %	20 %	25 %

Таблица 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

По результатам исследований установлено, что большинство порошков-плацебо удовлетворяют заданным требованиям. Лучшие образцы по совокупности характеристик были получены в экспериментах №8,12,15: выход продукта составил более 70 %, порошки обладают низким остаточным влагосодержанием, частицы имеют размер от 1 до 5 мкм.

Была проведена статистическая обработка результатов исследования плацебо-композиций непосредственно после их получения. Оптимальные условия были выбраны по методу утопической точки: расход сушильного агента – 37 $м^3$/ч; расход сжатого воздуха на

форсунку – 600 л/ч; температура сушильного агента на входе в камеру 150 °С; производительность перистальтического насоса – 45 %; материал матрицы – ПВП : Маннит = 0.25 : 0.75; концентрация L-лейцина, 10 %.

Дополнительно были проведены исследования стабильности образцов-плацебо в стрессовых условиях, при температуре 40 °С и влажности 70 %. Было установлено, что некоторые образцы при данных условиях утратили сыпучесть, что сделало невозможным определение части их характеристик. Высокие показатели стабильности показал образец №12, поэтому его взяли как дополнительный к составу, определенному по методу утопической точки. С использованием этих двух наборов параметров (таблица 4) были наработаны образцы, содержащие только изониазид (таблица 3 образцы №1 и №2) и образцы, содержащие комбинацию антибиотиков: изониазид и пиразинамид (таблица 3, образцы №3 и №4). Во всех экспериментах был получен высокий выход продукта (более 68 %), небольшой угол откоса и низкая насыпная плотность, что говорит о высокой текучести данных композиций. После исследования образцов на стабильность в стрессовых условиях в течение 6 месяцев характеристики образцов значимо не изменились, частицы находились в диапазоне от 1 до 5 мкм.

Таблица 3 – Состав растворов с АФИ

№	ПВП, г	Маннит, г	Лейцин, г	$H_2O_{дист.}$, г
1 (12), 3	0	5.6	1.4	109.65
2 (у.т.), 4	1.6	4.75	0.7	109.65
Изониазид – 0.5 г; Пиразинамид – 1.5 г				

Таблица 4 – 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

Для исследования высвобождения АФИ и его проницаемости через мембрану было проведено 5 независимых экспериментов на трансдермальном тестере. Было установлено, что в первые 15–30 минут в акцепторную емкость переходит 80–90% антибиотиков от дозы.

Получение порошка для ингаляций **с пролонгированной кинетикой высвобождения** осуществлялось в два этапа: на первом этапе формировалась двойная эмульсия, которую сушили распылением на втором этапе. Варьируемые параметры и диапазон их допустимых значений приведены в таблице 5. Матрица планирования эксперимента представлена в таблице 6.

Таблица 5 – Варьируемые параметры и диапазон их допустимых значений

Параметр	Обозначение	Диапазон значений			
		+1		-1	
Отношение w_1/o (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

Таблица 6 – 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

Сокращения: ПМК – полимолочная кислота; ПКЛ – поликапролактон; ПМГК – полимолочная со-гликолевая кислота.

В таблице 7 представлены результаты аналитических исследований. Максимальный выход продукта был получен при использовании смеси полимеров поликапролактона и полимолочной кислоты. Все полученные порошки характеризуются высокой текучестью и низким остаточным влагосодержанием. При исследовании стабильности в стрессовых условиях было установлено, что полученные композиции склонны к агломерации.

Таблица 7 – Анализ полученных порошков до и после хранения в стрессовых условиях (T = 40 °C; ω = 70 %) в течение 6 месяцев

Характеристика продукта	ПМК		ПКЛ	
Выход, %	от 18.6 до 38.6		от 22.5 до 42.0	
Период исследования	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Насыпная плотность, г/см^3	от 0.17 до 0.26	от 0.18 до 0.28	от 0.22 до 0.29	от 0.24 до 0.30
Угол откоса, °	от 31 до 40	от 37 до 55	от 36 до 45	от 39 до 49
Остаточное влагосодержание, %	от 2.6 до 4.6	от 2.7 до 5.8	от 1.8 до 3.8	от 2.0 до 4.2
	ПМГК		ПКЛ:ПМК (50:50)	
Выход, %	от 15.7 до 47.0		от 26.4 до 71.0	
Период исследования	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Насыпная плотность, г/см^3	от 0.16 до 0.34	от 0.27 до 0.27	от 0.21 до 0.33·	от 0.23 до 0.34
Угол откоса, °	от 39 до 50·	от 52 до 52	от 39 до 45	от 42 до 53
Остаточное влагосодержание, %	от 1.4 до 3.5	от 3.6 до 3.6	от 1.5 до 4.6	от 2.0 до 5.4

По результатам статистической обработки результатов исследования были определены оптимальные параметры (соответствуют эксперименту №4): отношение w_1/o – 1/10 (масс/масс), время обработки первичной эмульсии УЗ – 60 с; интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии 3000 об/мин; длительность вторичной гомогенизации 30 с; температура сушильного агента на входе в камеру – 150 °C; расход сжатого воздуха на форсунку – 600 л/ч; концентрация порообразователя – 2 %; тип полимера – поликапролактон : полимолочная кислота = 1 : 1.

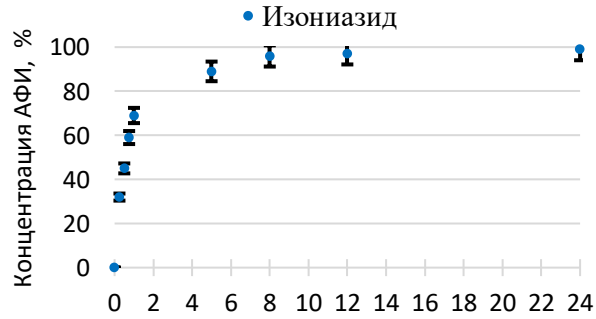


Рисунок 3 – Профиль высвобождения и проницаемости изониазида – образец №4

Характеристики образца №4: остаточное влагосодержание – 4.6%; насыпная плотность – 0.24 г/см^3; угол откоса – 42°; медианный размер – 2.48 мкм; выход продукта – 71% (соответствуют требованиям, предъявляемым к ингаляционным порошкам). На рисунке 3 приведен профиль высвобождения изониазида для образца № 4.

Можно отметить, что данный состав, в отличие от предыдущего рассмотренного с немодифицированной кинетикой высвобождения, обеспечивает увеличение времени высвобождения. За первые 15 минут высвобождается 30% изониазида от загруженного вещества, а полное высвобождение достигается через восемь часов.

В третьей главе приведены результаты разработки прототипа индивидуального дозирующего устройства, активируемого вдохом (рисунок 4). В данном ингаляторе при вдохе пациента за счет создаваемого разрежения формируется поток воздуха, который проходит через отсек с порошковой композицией, аэрирует и уносит ее.

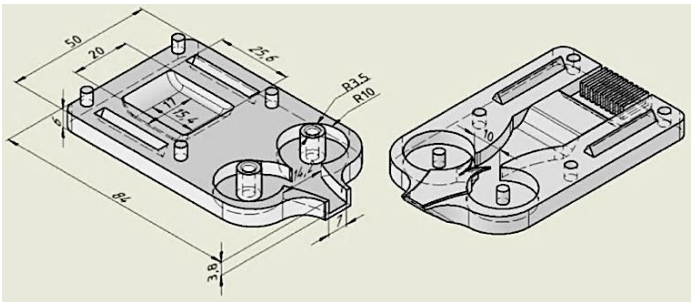


Рисунок 4 – Внешний вид прототипа дозирующего устройства, активируемого вдохом: нижняя часть (слева); верхняя часть (справа)

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.

Работоспособность предложенной конструкции была подтверждена методами вычислительной гидродинамики. Математическое моделирование проводилось с использованием программного продукта Simcenter STAR-CCM+ (версия 2510).

Для оценки гидродинамического режима течения были рассчитаны числа Рейнольдса (Re) при расходах аэрирующего потока 25–60 л/мин в характерных сечениях дозирующего устройства: в камере с порошковой композицией 2.9×10^3–7.02×10^3; на входе в камеры деагломерации частиц – 3.8×10^3–9.2×10^3, в камерах деагломерации частиц – 2.5×10^3–6.1×10^3, после камер деагломерации частиц – 3.0×10^3–7.1×10^3, на выходе из ингалятора – 6.2×10^3–1.48×10^4. Полученные значения Рейнольдса соответствуют переходному и турбулентному режимам течения, поэтому для моделирования турбулентного течения использовалась модель $k-\omega$ *SST*. Данная модель позволяет адекватно учитывать перенос импульса и энергии турбулентных пульсаций, обеспечивает достаточную точность вблизи стенок, в переходных зонах и срывных течениях.

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

$$\frac{\partial(\rho k)}{\partial t}+\frac{\partial(\rho U_i k)}{\partial x_i}=\tilde{P}_k-\beta^*\rho k\omega+\frac{\partial}{\partial x_i}\left[(\mu+\sigma_k\mu_t)\frac{\partial k}{\partial x_i}\right] \quad (1)$$

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

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.

В рамках решения поставленной задачи была рассмотрена многофазная модель в нестационарном виде. Для описания течения сплошной и дисперсной фаз в дозирующем

устройстве использовался подход Эйлера–Лагранжа, при котором гидродинамика воздушного потока рассчитывалась в координатах Эйлера, а движение частиц – в координатах Лагранжа. Математическое описание для сплошной среды строилось на уравнениях закона сохранения массы (неразрывности) и импульса (3)–(4). Теплоперенос в модели не учитывался. Для описания движения частиц дисперсной фазы был использован второй закон Ньютона (5). При расчете учитывалось, что размеры частиц лежат в интервале от 2,7 до 4,8 мкм. Для разрешения основных уравнений математической модели было использовано уравнение, определяющее тензор вязких напряжений (6). При этом взаимодействие частицы со сплошной средой описывается уравнениями (7)–(9). Приведенная система уравнений решалась при начальных и граничных условиях (10)–(14).

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \quad (3)$$

$$\frac{\partial (\rho \vec{v})}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) = -\nabla P + \nabla (\bar{\bar{\tau}}) + \rho \vec{g} \quad (4)$$

$$m_{\text{ч}} \frac{d\vec{v}_{\text{ч}}}{dt} = m_{\text{ч}} \vec{g} + \vec{f}_{\text{ч,в}} + \vec{f}_{\text{ч,ст}} \quad (5)$$

$$\bar{\bar{\tau}} = \mu (\nabla \vec{v} + \nabla \vec{v}^{T}) \quad (6)$$

$$\vec{f}_{\text{ч,в}} = \vec{f}_{\text{ч}} + \vec{f}_{\nabla p} + \vec{f}_{\nabla \tau} \quad (7)$$

$$\vec{f}_{\nabla p} = -V_{\text{ч}} \nabla P \quad (8)$$

$$\vec{f}_{\nabla \tau} = -V_p \nabla \bar{\bar{\tau}} \quad (9)$$

$$\vec{v}(x, y, z, t)_{t=0} = \vec{v}_{\text{нач}} \quad (10)$$

$$\vec{v}_p(x, y, z, t)_{t=0} = \vec{v}_{p,\text{нач}} \quad (11)$$

$$P(x_{\text{вх}}, y_{\text{вх}}, z_{\text{вх}}, t) = P_{\text{атм}} \quad (12)$$

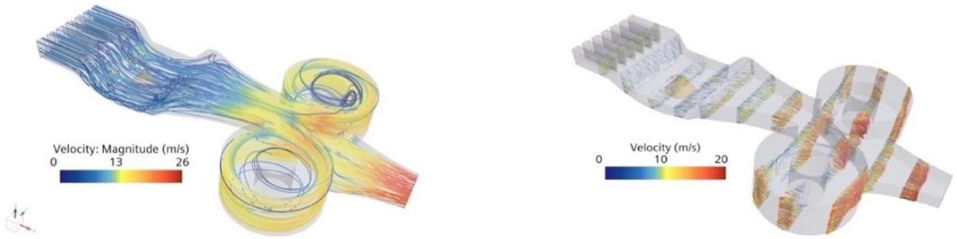
$$\vec{v}(x_{\text{вых}}, y_{\text{вых}}, z_{\text{вых}}, t) = \vec{v}_0 \quad (13)$$

$$\vec{v}(x_{\text{ст}}, y_{\text{ст}}, z_{\text{ст}}, t) = 0 \quad (14)$$

где $\vec{v}$ – вектор скорости воздушного потока, м/с; P – давление, Па; $\bar{\bar{\tau}}$ – тензор вязких напряжений, Па; g – вектор ускорения свободного падения, м/с^2; $m_{\text{ч}}$ – масса частицы, кг; $\vec{v}_{\text{ч}}$ – вектор скорости частицы, м/с; $\vec{f}_{\text{ч,в}}$ – сила взаимодействия частицы со сплошной средой, Н; $\vec{f}_{\text{ч,ст}}$– сила взаимодействия частицы со стенкой, Н; μ – динамическая вязкость воздуха, Па·с; $\nabla \vec{v}^{T}$ – транспонированный тензор градиента скорости; $\vec{f}_{\text{ч}}$ – 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; 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.

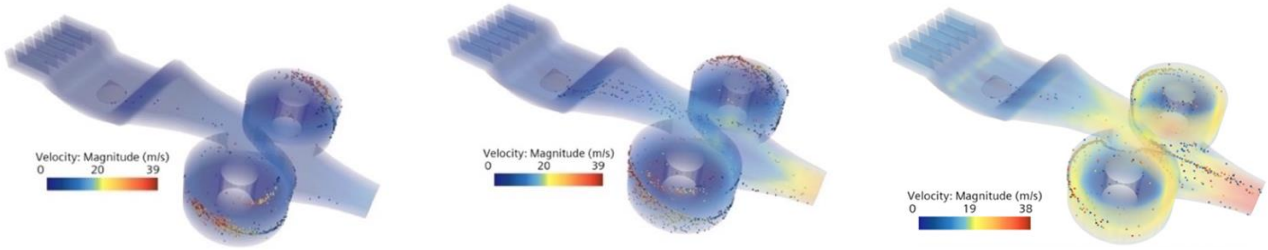
На рисунке 5 (а–б) представлены результаты расчёта линий тока и векторного поля скорости воздушного потока в ингаляторе. Цветовая шкала соответствует модулю скорости. Во входной части ингалятора поток преимущественно продольный. При переходе в круговые каналы наблюдается закручивание потока и перераспределение скоростей.

Скорость вдоха может существенно варьироваться в зависимости от состояния пациента. Была проведена серия вычислительных экспериментов, имитирующих работу дозирующего устройства при разных расходах аэрирующего потока. Было установлено, что при всех режимах происходит унос частиц из камеры с порошковой композицией к выходу из устройства (рисунок 6 (а–в)).



(а) (б)

Рисунок 5 – Результат расчета линий тока (а) и векторного поля скоростей (б) воздушного потока в ингаляторе



(а) (б) (в)

Рисунок 6 – Результат расчета траекторий движения частиц дисперсной фазы в дозирующем устройстве при разных расходах аэрирующего потока: а) 25 л/мин (скорость на выходе 16.25 м/с); б) 40 л/мин (скорость на выходе 26 м/с); в) 60 л/мин (скорость на выходе 39 м/с)

На рисунке 9 представлен прототип дозирующего устройства, изготовленный методом 3D-печати. Для оценки степени высвобождения требуемой дозы и определения доли респирабельной фракции использовали каскадный импактор нового поколения (рисунок 7). Каскадный импактор представляет собой физическую модель, имитирующую прохождение частиц ингаляционного препарата по нижним дыхательным путям. Устройство подключали к импактору через переходник, имитирующий гортань, созданный с учетом особенностей конструкции ингалятора и изготовленный методом 3D-печати (рисунок 8). Для проведения эксперимента были использованы ингаляционные композиции (плацебо) с немодифицированной кинетикой высвобождения, скорость воздушного потока в системе составляла 60 л/мин.



Рисунок 7 – Каскадный импактор нового поколения



Рисунок 8 – Подключение ингалятора к импактору с помощью переходника

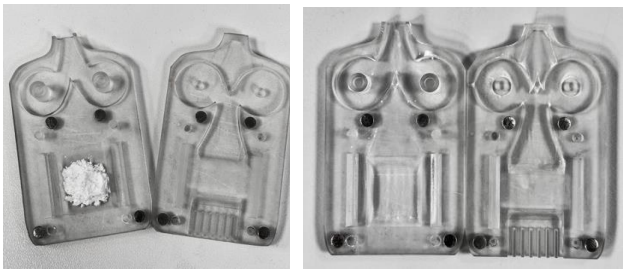


Рисунок 9 – Результаты проведения испытаний на каскадном импакторе

Полученные результаты подтверждают работоспособность разработанной конструкции ингалятора – высвобождаемая доза для обоих образцов составила 85–90%. Однако доля респирабельной фракции (РФ) 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. Две ингаляционные композиции (плацебо) были смешаны с лактозой двух типов: *InhaLac®70* и *InhaLac®120* в различных концентрациях:

0.5% и 2%. (Гранулометрический состав лактозы (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). При смешивании 2% лактозы *InhaLac®120* с ингаляционной композицией №2 высвобождаемая доза составила 95%, при этом доля респирабельной фракции составила 69–74%.

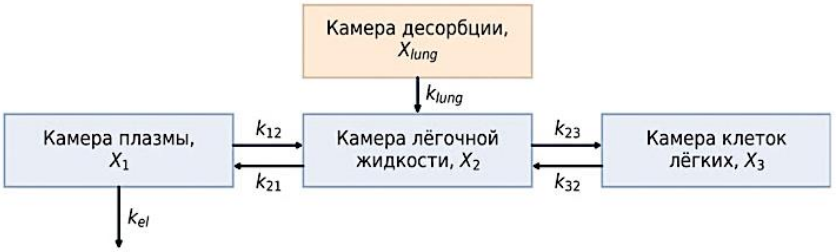
Для проведения испытаний на каскадном импакторе при разных расходах аэрирующего потока (25–60 л/мин) была использована ингаляционная композиция №2, содержащая изониазид и пиразинамид, смешанная с 2% лактозой *InhaLac®120*. Высвобождаемая доза составила 87–97%, респирабельная фракция – 60% (рисунок 9). Таким образом, предложенная конструкция дозирующего устройства, активируемого вдохом, работоспособна в широком диапазоне расходов аэрирующего потока, соответствующих разной силе вдоха пациента.

В четвертой главе приведены результаты разработки фармакокинетической и фармакодинамической моделей ингаляционной формы изониазида. Для моделирования фармакокинетики была выбрана пролонгированная форма, поскольку её фармакокинетика является наиболее критичной. Для математического описания фармакокинетики изониазида использована многокамерная модель. Для пероральной доставки изониазида модель включает камеру абсорбции (ЖКТ), камеру плазмы крови, камеру эпителиальной легочной жидкости и камеру клеток легких (рисунок 10 (а)). Данная модель описывается с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений (15)–(18). Для определения констант модели для пероральной формы были использованы опубликованные в открытой печати данные клинических исследований. *Оптимизированные параметры:* $k_a = 0.57$ ч$^{-1}$; $k_{el} = 0.44$ ч$^{-1}$; $k_{12} = 4.0$ ч$^{-1}$; $k_{21} = 7.1$ ч$^{-1}$; $k_{23} = 9.266$ ч$^{-1}$; $k_{32} = 11.276$ ч$^{-1}$.

В случае ингаляционного введения абсорбция препарата идет непосредственно в легких (рисунок 10 (б)). Для учета скорости высвобождения активного вещества была введена камера десорбции. При модификации модели для ингаляционного введения (уравнения 19–22) параметры, оптимизированные для пероральной модели, за исключением коэффициента абсорбции, оставались неизменными. Для расчета константы абсорбции использовали экспериментальные данные по высвобождению изониазида из пролонгированной формы.



(а)



(б)

Рисунок 10 – Структура многокамерной ФК-модели, описывающая пероральное (а) и ингаляционное (б) введение препарата

$$\frac{dx_a}{d\tau} = -k_a x_a \quad (15)$$

$$\frac{dx_1}{d\tau} = -k_{el}x_1 - k_{12}x_1 + k_{21}x_2 \quad (16)$$

$$\frac{dx_2}{d\tau} = k_{12}x_1 - k_{21}x_2 - k_{23}x_2 + k_{32}x_3 + k_a x_a \quad (17)$$

$$\frac{dx_3}{d\tau} = k_{23}x_2 - k_{32}x_3 \quad (18)$$

$$\frac{dx_{lung}}{d\tau} = -k_{lung}x_{lung} \quad (19)$$

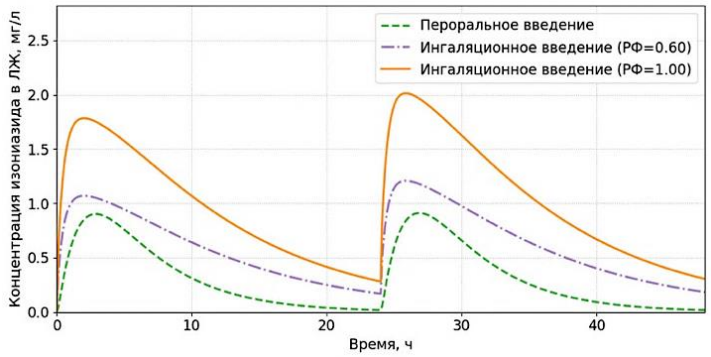
$$\frac{dx_1}{d\tau} = -k_{el}x_1 - k_{12}x_1 + k_{21}x_2 \quad (20)$$

$$\frac{dx_2}{d\tau} = k_{12}x_1 - k_{21}x_2 - k_{23}x_2 + k_{32}x_3 + k_{lung}x_{lung} \quad (21)$$

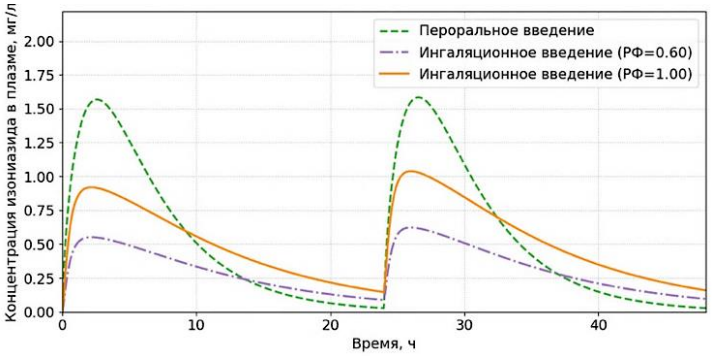
$$\frac{dx_3}{d\tau} = k_{23}x_2 - k_{32}x_3 \quad (22)$$

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 камерами, ч$^{-1}$.

Поступление изониазида в легочную жидкость описывали с помощью уравнения $k_{lung} = k_1Y_1 + k_2Y_2$ (23). Параметры: k_1, k_2 – константы скоростей поступления изониазида в легочную жидкость, *2.197 и 0.293 (ч$^{-1}$); $Y_1 = 0.66D$; $Y_2 = 0.34D$; D* – количество изониазида, мг.



(а)



(б)

Рисунок 11 – Концентрация изониазида в эпителиальной легочной жидкости (а) и плазме (б) при ежедневном дозировании 300 мг в течение 48 ч: сравнение перорального и ингаляционного введения

Для сопоставления эффективности перорального и ингаляционного путей введения выполнено ФК-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: доля респирабельной фракции равна 0.6, что соответствует литературным данным о доле препарата, достигающего альвеол; доставка полной дозы препарата (РФ=1). На рисунке 11 (а-б) рассчитаны концентрации изониазида в эпителиальной легочной жидкости и плазме соответственно.

Была реализована ФД-модель, которая учитывает одновременно процессы роста и гибели бактерий в зависимости от концентрации препарата, а также иммунный ответ организма. Динамика внеклеточных бактерий в эпителиальной легочной жидкости описывается уравнением (24), динамика внутриклеточных бактерий в клетках легких описывается уравнением (25).

$$\frac{dB_E}{dt} = K_{gmax(E)}B_E\left(1-\frac{B_E}{B_{Emax}}\right)\left(1-\frac{C_{ЛЖ}^{\alpha_g}}{C_{50g}^{\alpha_g}+C_{ЛЖ}^{\alpha_g}}\right) - K_{kmax(E)}B_E\frac{C_{ЛЖ}^{\alpha_k}}{C_{50k}^{\alpha_k}+C_{ЛЖ}^{\alpha_k}} - k_{15}M_AB_E - k_{18}M_RB_E + k_{14}N_1M_I\left(\frac{\frac{T_T}{M_I}}{\frac{T_T}{M_I}+C_4}\right) + k_{17}NM_I\left(\frac{B_I^m}{B_I^m+(NM_I)^m}\right) - k_2\left(\frac{N}{2}\right)M_R\left(\frac{B_E}{B_E+C_9}\right) - d_{12}B_EIDC \quad (24)$$

$$\frac{dB_I}{dt} = K_{gmax(I)}B_I\left(1-\frac{B_I}{B_I^m+(NM_I)^m}\right)\left(1-\frac{C_{КЛ}^{\alpha_g}}{C_{50g}^{\alpha_g}+C_{КЛ}^{\alpha_g}}\right) - K_{kmax(I)}B_I\frac{C_{КЛ}^{\alpha_k}}{C_{50k}^{\alpha_k}+C_{КЛ}^{\alpha_k}} - k_{17}NM_I\left(\frac{B_I^m}{B_I^m+(NM_I)^m}\right) + k_2\left(\frac{N}{2}\right)M_R\left(\frac{B_E}{B_E+C_9}\right) - k_{14}N_1M_I\left(\frac{\frac{T_T}{M_I}}{\frac{T_T}{M_I}+C_4}\right) \quad (25)$$

где $K_{gmax(E)}$ – константа максимальной скорости роста внеклеточных бактерий, 0.03 ч$^{-1}$; $K_{gmax(I)}$ – константа максимальной скорости роста внутриклеточных бактерий, 0.015 ч$^{-1}$; $K_{kmax(E)}$ – константа максимальной скорости гибели внеклеточных бактерий, 0.096 ч$^{-1}$; $K_{kmax(I)}$ – константа максимальной скорости гибели внутриклеточных бактерий, 0.0085 ч$^{-1}$; N_{max} – максимальное число бактерий, 10^9; N_1 – среднее количество бактерий высвобождающихся после апоптоза, 20; m – константа Хилла, 2;α_g и α_k – эмпирические коэффициенты Хилла, определяющие степень крутизны сигмойды, 6.07 и 1.27 соответственно; $C_{50}^{\alpha_g}$, $C_{50}^{\alpha_k}$ – медианное значение эффективной концентрации препарата, 3.24 и 0.02 мг/л соответственно; k_2 – скорость инфицирования покоящихся макрофагов (M_R), 0.017 ч$^{-1}$; k_{14} – скорость уничтожения инфицированных макрофагов (M_I) *T*-клетками, 0.021 ч$^{-1}$; k_{15} – скорость гибели внеклеточных бактерий (B_E) активированными макрофагами (M_A), $5\cdot10^{-9}$ ч$^{-1}$; k_{17} – скорость гибели инфицированных макрофагов (M_I), 0.004 ч$^{-1}$; k_{18} – скорость уничтожения внеклеточных бактерий (B_E) покоящимися макрофагами (M_R), $5\cdot10^{-10}$ ч$^{-1}$; d_{12} – скорость фагоцитоза внеклеточных бактерий незрелыми дендритными клетками (*IDC*), $4\cdot10^{-9}$ ч$^{-1}$; μ_i – естественная скорость гибели инфицированных макрофагов, $4\cdot10^{-4}$ ч$^{-1}$; C_4 – константа полунасыщения для лизиса инфицированных макрофагов, 0.15 ч$^{-1}$; C_9 – константа полунасыщения инфицирования покоящихся макрофагов M_R внеклеточными бактериями B_E, 10^6 ч$^{-1}$.

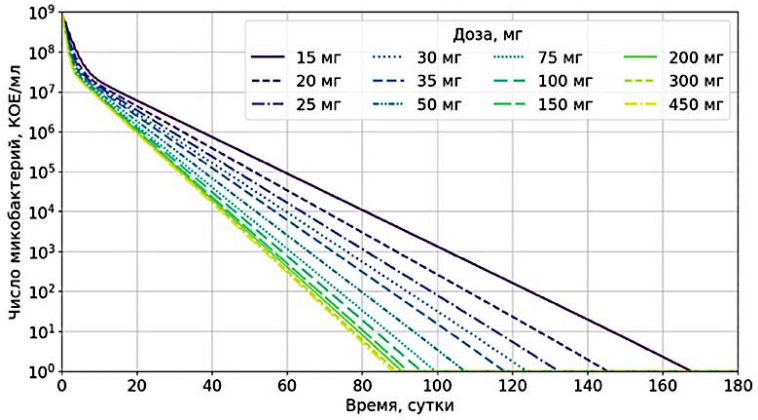
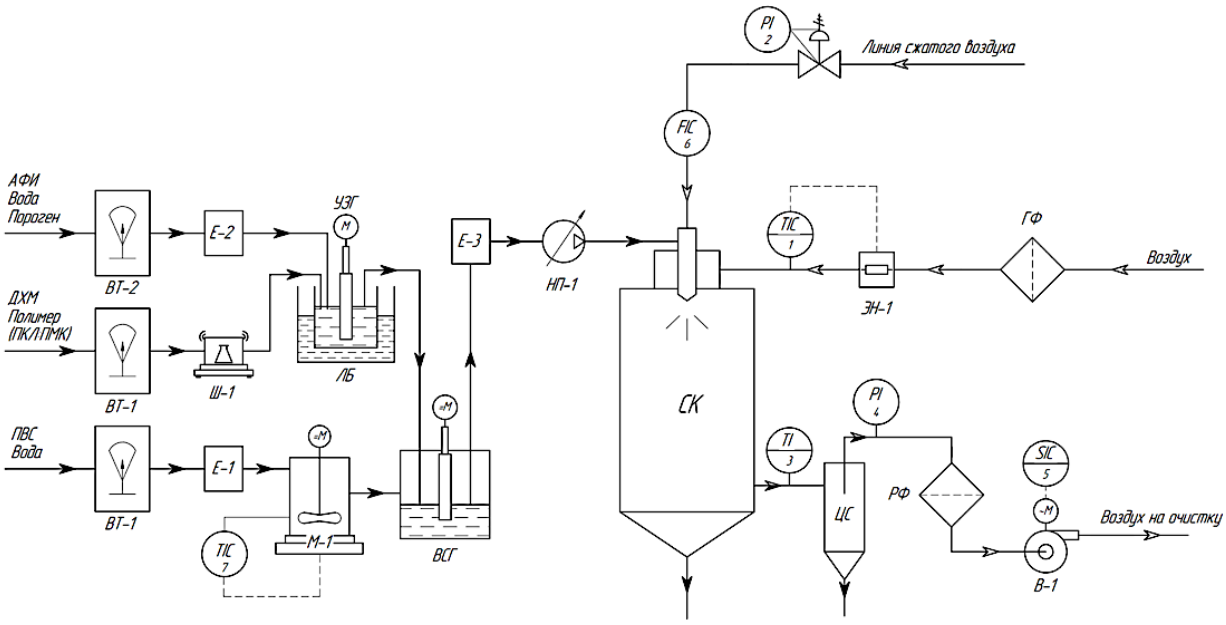


Рисунок 12 – Совмещенная ФК/ФД модель: динамика гибели бактериальной популяции при ежедневном ингаляционном введении изониазида 15–450 мг в течение 180 дней (РФ = 0.6)

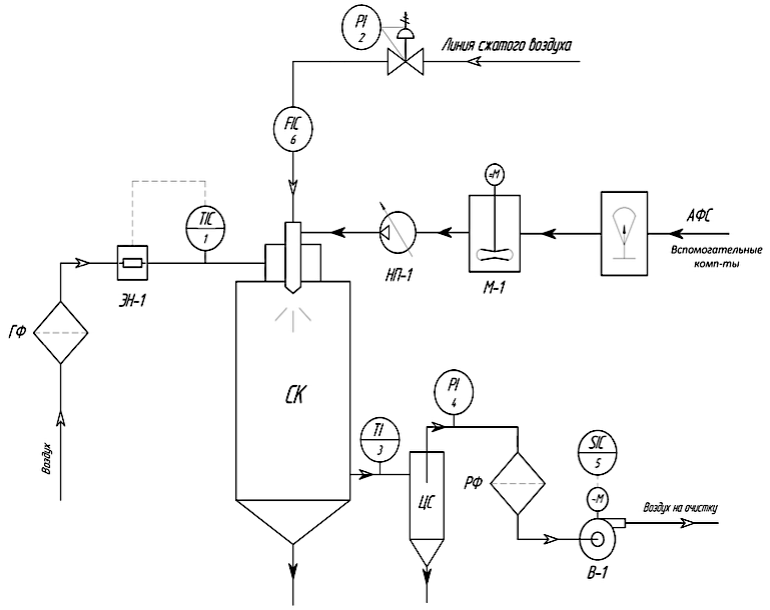
На рисунке 12 приведены результаты расчета динамики гибели бактериальной популяции при ингаляционном введении изониазида в диапазоне доз 15–450 мг при ежедневном дозировании в течение 180 суток. Респирабельная фракция составляет 0.6. Выбранный диапазон доз соответствует рекомендуемым суточным дозам изониазида для пероральной доставки и дополнен промежуточными значениями. Рекомендуемый диапазон доз изониазида для ингаляционного введения составляет 100–150 мг/сут.

В пятой главе представлены результаты разработки отдельных глав лабораторного

регламента на получение противотуберкулезных препаратов с немодифицированной и пролонгированной кинетикой высвобождения. Аппаратурные схемы представлены на рисунке 13.



(а)



(б)

Обозначения:
ВТ-1, ВТ-2 – весы технические;
УЗГ– ультразвуковой гомогенизатор;
ВСГ – высокоскоростной гомогенизатор;
Е-1–Е-3 – ёмкости; М-1 – магнитная мешалка; Ш-1 – шейкер; НП-1 – насос перистальтический; СК – сушильная камера; ЦС – циклонный сепаратор; РФ – рукавный фильтр; ГФ – фильтр грубой очистки;
В-1 – вентилятор; ЭК-1 – электрокалорифер; ЛБ – ледяная баня

Рисунок 13 – Аппаратурные схемы получения противотуберкулезных препаратов: а) пролонгированная форма препарата; б) немодифицированная форма препарата

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ

1. **Shcherbakova L.A.,** Saitgareeva A.I., Gordienko M.G., Safarov R.R. Study of inhalation micropowders obtained by spray drying. Fine Chemical Technologies. 2024. V. 19. № 4. P. 327–336; doi:10.32362/2410-6593-2024-19-4-327-336 (Scopus).

2. **Щербакова Л.А.,** Петрикова Е.А., Гордиенко М.Г., Сафаров Р.Р., Щекотихин А.Е. 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; doi:10.17277/vestnik.20024.04.pp.687-696 (ВАК).

3. **Щербакова Л.А.,** Петрикова Е.А., Сафаров Р.Р., Гордиенко М.Г. Обоснование

эффективности ингаляционного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида методами моделирования фармакокинетики и фармакодинамики. Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. 2025. Т. 87. № 3. С. 78–86. doi:10.20914/2310-1202-2025-3-78-86 (ВАК).

4. **Щербакова Л.А.,** Уварова А.А., Сафаров Р.Р., Гордиенко М.Г. Исследование свойств порошков с наполнителем, полученных распылительной сушкой. Вестник Тамбовского государственного технического университета. 2025. Т.31. № 4. С. 672-684. doi:10.17277/vestnik.2025.04.pp.672-684 (ВАК).

5. Саитгареева А.И., **Щербакова Л.А.,** Гордиенко М.Г. Получение микронизированных порошков для ингаляций методом распылительной сушки. Сборник материалов V Международного симпозиума. Белгород, 24-26 мая 2023 г. С. 376-378.

6. Саитгареева А.И., Абрамов А.А., **Щербакова Л.А.,** Гордиенко М.Г. Разработка конструкции дозирующего порошкового ингалятора. Успехи в химии и химической технологии. Т. 38. 2024. № 9. С. 74-76.

7. Петрикова Е.А., **Щербакова Л.А**., Гордиенко М.Г., Сафаров Р.Р.. Планирование оптимального эксперимента для определения состава композиции и условий его производства. Успехи в химии и химической технологии. Т. 38. 2024. № 9. С. 67-69.

8. **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, 23-25 мая 2025 г. С. 434-436.

9. **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, 16-18 апреля 2025 г. С. 223.

10. **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.

Результаты интеллектуальной деятельности:

11. Гордиенко М.Г., Меньшутина Н.В., Сафаров Р.Р., **Щербакова Л.А.**, Саитгареева А.И., Петрикова Е.А., Абрамов А.А., Деркач В.С. Ингаляционные композиции (с быстрым и пролонгированным высвобождением изониазида) и конструкция дозированного порошкового ингалятора. Ноу-хау. Приказ № 126ОД от 28.12.2024 г.

12. **Щербакова Л.А.**, Гордиенко М.Г., Меньшутина Н.В. Программный модуль расчёта фармакокинетики и фармакодинамики изониазида при ингаляционном введении: программа для ЭВМ. Свидетельство о государственной регистрации № 2025693401 от 27.11.2025 г.

13. Гордиенко М.Г., Меньшутина Н.В., **Щербакова Л.А.** «Противотуберкулезный ингаляционный препарат и дозирующее устройство, активируемое вдохом, для его доставки». Ноу-хау. Приказ № 165 ОД от 8.10.2026 г.