

Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений

Chemistry and technology of medicinal compounds
and biologically active substances

УДК 661.12.01:66.047.596

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-4-327-336>

EDN PVTYTQ



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Исследование ингаляционных микропорошков, полученных методом распылительной сушки

Л.А. Щербакова[✉], А.И. Сайтгареева, М.Г. Гордиенко, Р.Р. Сафаров

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, 125047 Россия

[✉] Автор для переписки, e-mail: shcherbakova.l.a@muctr.ru

Аннотация

Цели. Исследовать влияние типа материала, формирующего каркас частицы, концентрации вспомогательных веществ и параметров распылительной сушки на характеристики порошка для ингаляций. Проверить ингаляционный состав на стабильность в стрессовых условиях.

Методы. Для получения порошковых композиций с требуемыми характеристиками для ингаляционной терапии использовалась распылительная сушка. Были проведены микроскопические и аналитические исследования частиц сухого порошка. Статистический анализ позволил оценить влияние факторов на характеристики получаемого порошка для ингаляций и проранжировать их по значимости. Было проведено исследование стабильности порошков, полученных после распылительной сушки.

Результаты. Методами математической статистики удалось установить оптимальные параметры получения порошков для ингаляции: расход сушильного агента составил 37 м³/ч; расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку — 601 л/ч; температура сушильного агента на входе в камеру — 150°C; расход раствора — 45% от мощности встроенного насоса (16.3 г/мин для данного состава композиции); концентрация L-лейцина — 10 мас. %; соотношение компонентов матрицы поливинилпирролидон К-30/маннитол = 1 : 3. При данных условиях, а также при условиях 2-х экспериментов дополнительно выбранных из плана исследований, была проведена наработка композиции с изониазидом в качестве активного вещества и проведен анализ полученных порошков, что позволило подтвердить корректность рекомендованных параметров.

Выводы. Подбор состава композиций и условий распылительной сушки является многокритериальной задачей. Характеристики порошка для ингаляций могут значительно ухудшиться при длительном хранении. Оптимальные параметры были определены с применением статистического анализа и подтверждены экспериментальными данными.

Ключевые слова

распылительная сушка, активный фармацевтический ингредиент, микропорошки, ингаляция, методы планирования эксперимента, оптимизация

Поступила: 30.11.2023

Доработана: 16.02.2024

Принята в печать: 27.06.2024

Для цитирования

Щербакова Л.А., Сайтгареева А.И., Гордиенко М.Г., Сафаров Р.Р. Исследование ингаляционных микропорошков, полученных методом распылительной сушки. *Тонкие химические технологии*. 2024;19(4):327–336. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-4-327-336>

RESEARCH ARTICLE

Study of inhalation micropowders obtained by spray drying

Larisa A. Shcherbakova✉, Alsu I. Saitgareeva, Mariia G. Gordienko, Ruslan R. Safarov

D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125047 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: shcherbakova.l.a@muctr.ru

Abstract

Objectives. To study the influence of the type of matrix-forming material and excipients concentration, spray drying parameters on the characteristics of the powder for inhalation, as well as to investigate the inhalation compositions for stability under stressful conditions.

Methods. Spray drying was used to obtain powder compositions with the required characteristics for inhalation therapy. Microscopic and analytical studies of powders were carried out. Statistical analysis made it possible to estimate the influence of factors on the powder characteristics and rank them by importance. The stability of spray dried powders was studied.

Results. The optimal parameters for obtaining powders for inhalation were found by means of mathematical statistics: air flow rate was 37 m³/h; compressed air flow rate — 601 L/h; inlet air temperature — 150°C; solution flow rate — 45% of the power of the peristaltic pump (16.3 g/min for this composition); L-leucine concentration — 10 wt %; ratio of components of the matrix polyvinylpyrrolidone K-30/D-mannitol = 1 : 3. Under these conditions, as well as by means of 2 experiments additionally selected from the research design, a composition with isoniazid as an active substance was spray dried. The resulting powders were analyzed, in order to confirm the correctness of the recommended parameters.

Conclusions. The selection of compositions and spray drying conditions involves multiple criteria. The characteristics of the powder for inhalation may deteriorate significantly during long-term storage. The optimal parameters were determined using statistical analysis and confirmed by experimental data.

Keywords

spray drying, active pharmaceutical ingredient, micropowders, inhalation, experiment planning methods, optimization

Submitted: 30.11.2023

Revised: 16.02.2024

Accepted: 27.06.2024

For citation

Shcherbakova L.A., Saitgareeva A.I., Gordienko M.G., Safarov R.R. Study of inhalation micropowders obtained by spray drying. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2024;19(4):327–336. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-4-327-336>

ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционная доставка лекарственных препаратов — это перспективный неинвазивный метод доставки активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) для местного лечения заболеваний легких [1]. Ингаляционная доставка способствует быстрой абсорбции лекарственного средства и позволяет обойти эффект первого прохождения метаболизма [2].

Исследования показали, что для целевой доставки лекарств в легкие размер частиц должен находиться в диапазоне от 1 до 5 мкм [3]. Получение частиц в заданном диапазоне размеров возможно с использованием распылительной сушки. Данная технология обладает такими преимуществами, как высокий выход продукта (до 70%), высокая скорость сушки, отсутствие перегрева АФИ, а также возможность

получать относительно узкое распределение частиц порошка по размерам, что особенно важно при разработке новых систем ингаляционной доставки лекарств [4, 5]. Параметры сушки и состав исходных растворов имеют решающее влияние на скорость высвобождения, физические характеристики и стабильность порошковых композиций. Такие параметры должны быть тщательно исследованы, чтобы обеспечить доставку в легкие высоких доз лекарственного вещества. Дисперсионный состав композиции также играет важную роль в ее стабильности и аэродинамике.

Кроме требований к аэродинамическому диаметру, порошок должен обладать хорошей аэрируемостью, которая зависит от его текучести и диспергируемости [6]. Текучесть (сыпучесть) является важным свойством ингаляционных порошков, т.к. она определяет их поведение при вдыхании выпускаемой

дозы лекарственного средства из порошкового ингалятора [7].

Добавление аминокислот в состав порошковых композиций позволяет улучшить растворимость порошка, его аэродинамические характеристики и повысить выход продукта. Введение такой аминокислоты, как лейцин, позволяет снизить поверхностное натяжение и уменьшить размер капель, образующихся во время распыления [2]. Благодаря этому можно получить более мелкие частицы, которые являются предпочтительными для легочной доставки лекарств, и снизить агломерацию порошка при хранении [1].

Дисахариды, такие как лактоза, трегалоза и маннитол, широко используются в производстве ингаляционных порошков благодаря своей нетоксичности, доступной стоимости и растворимости в воде. Введение углеводов в состав порошков для ингаляций должно осуществляться с учетом их гигроскопичности, температуры стеклования и возможного взаимодействия с другими компонентами и АФИ. Гигроскопичность влияет на способность порошка к поглощению влаги, стабильность препарата и его слеживаемость. Исследования показали, что добавление негигроскопичного маннитола в состав порошка улучшает его диспергируемость и предотвращает слеживание частиц [8].

В качестве носителей при создании ингаляторных композиций могут быть использованы биологически совместимые полимеры синтетического и природного происхождения [9, 10]. Один из широко используемых полимеров в фармацевтической промышленности — поливинилпирролидон (ПВП). Марка ПВП К-30 широко применяется в фармацевтической технологии в качестве стабилизатора растворов, наполнителя и связующего вещества.

В качестве АФИ был выбран изониазид, широко применяемый для лечения туберкулеза, который действует на возбудителей, расположенных вне- и внутриклеточно [11]. С помощью порошковой композиции, состоящей из изониазида, маннитола, лейцина и ПВП можно получить стабильную и удобную в применении лекарственную форму.

Наполнители играют важную роль в сухих ингаляционных порошках, обеспечивают получение необходимых аэродинамических характеристик и стабильность физических свойств композиции [12].

Исследования на стабильность лекарственных препаратов проводят с целью изучения деградации лекарственных веществ, а также сохранения характеристик композиции под действием стрессовых факторов (повышенных значений температуры и влажности) [13]. Это необходимо для разработки

оптимального состава лекарственного препарата, а также для определения основных требований к созданию первичной упаковки. По результатам исследований устанавливаются особые параметры хранения лекарственных веществ [14]. В данной работе было проведено исследование стабильности порошков, полученных после распылительной сушки, при температуре $T = 40^\circ\text{C}$ и влажности $W = 70\%$.

Целью настоящей работы стало изучение влияния состава и параметров распылительной сушки на свойства получаемой порошковой ингаляционной композиции и ее стабильности при хранении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. В экспериментальной работе для приготовления порошков плацебо использовались вещества-наполнители: маннитол, марка D(-)-маннит Е 421 (далее D-маннит) (*Merck*, Германия); аминокислота L-лейцин (*Suzhou Vitajoy Bio-Tech Co.*, Китай); ПВП марки К-30 (*NEO Chemical*, Россия). Маннитол вместе с ПВП К-30 являются матрицеобразующими агентами. В качестве АФИ был использован изониазид. Фармацевтическая субстанция была синтезирована на кафедре органической химии Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева. Высокое качество изониазида было подтверждено высокоэффективной жидкостной хроматографией.

Планирование экспериментального исследования. Для повышения эффективности эксперимента и получения достоверных результатов целесообразно применять методы планирования эксперимента. Из-за большого количества влияющих факторов и имеющихся ограничений по количеству проводимых экспериментов, был построен сложный план, совмещенный с двумя латинскими квадратами (табл. 1).

Были выявлены наиболее значимые контролируемые параметры: концентрация L-лейцина (10, 15, 20 и 25%); соотношение ПВП К-30/D-маннит = 1 : 3 и ПВП К-30/D-маннит = 3 : 1 — эти параметры варьировали на четырех уровнях. Параметры: расход сушильного агента (32 и 37 м³/ч); расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, (473 и 601 л/ч); температуру сушильного агента на входе в камеру (150 и 180°C); расход раствора (45 и 55% от мощности встроенного насоса) — варьировали на двух уровнях.

Матрица планирования эксперимента представлена в табл. 2. Было проведено 16 экспериментов, при этом эксперименты № 8 и 9 были проведены в трех повторностях для оценки однородности дисперсии и дисперсии воспроизводимости.

Таблица 1. Варьируемые факторы и диапазон их допустимых значений**Table 1.** Variable factors and their acceptable values

№	Параметр Parameter	Значения Values	
		(+)	(-)
X_1	Расход сушильного агента, м ³ /ч Air flow rate, m ³ /h	37	32
X_2	Расход сжатого воздуха на форсунку, л/ч Compressed air flow rate, L/h	601	473
X_3	Температура сушильного агента на входе в камеру, °C Inlet air temperature, °C	180	150
X_4	Мощность перистальтического насоса, %* Power of peristaltic pump, %*	55	45

Факторы, варьируемые на четырех уровнях

Factors varying at four levels

X_5	Материал матрицы Matrix-forming material	A	B	C	D
		ПВП К-30 PVP K-30	D-Маннит D-Mannitol	ПВП К-30/ D-Маннит = 1 : 3 PVP K-30/ D-Mannitol = 1 : 3	ПВП К-30/ D-Маннит = 3 : 1 PVP K-30/ D-Mannitol = 3 : 1
X_6	Концентрация L-лейцина, % L-Leucine concentration, %	10	15	20	25

*Примечание: поскольку составы растворов различались, соответственно различались их плотность и вязкость, поэтому для каждого эксперимента расход жидкости, подаваемый на сушку, при заданной мощности, измерялся индивидуально в процессе сушки. PVP — polyvinylpyrrolidone.

*Note: since the compositions of the solutions were different, their density and viscosity varied accordingly, therefore, for each experiment, the flow rate of liquid supplied for drying at a given power was measured individually during the drying process. PVP — polyvinylpyrrolidone.

Таблица 2. Матрица планирования эксперимента**Table 2.** Design of experiment

№	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

Получение сухих порошковых композиций.

Составы растворов представлены в табл. 3. Для приготовления растворов в мерный стеклянный стакан отмеряли 219.3 г дистиллированной воды и поочередно вводили нужные навески L-лейцина, D-маннита, ПВП К-30. Далее все перемешивали магнитной мешалкой до образования полупрозрачного раствора и полного растворения данных веществ. Полученные растворы были высушены на распылительной сушилке Mini Spray Dryer B-290 (Buchi, Швейцария). Параметры сушки выставлялись в соответствии с матрицей планирования (табл. 2).

Характеризация полученных сухих порошковых композиций. Для всех полученных образцов определялись выход и следующие характеристики: насыпная плотность, сыпучесть, остаточное влагосодержание, угол естественного откоса. Характеристики измерялись непосредственно после наработки и спустя 2 недели хранения при $T = 40^\circ\text{C}$, $W = 70\%$.

Выход продукта был определен как отношение массы порошка, полученного после процесса

Таблица 3. Состав растворов

Table 3. Composition of solutions

№	ПВП, г PVP, g	D-Маннит, г D-Mannitol, g	L-Лейцин, г L-Leucine, g	H ₂ O _{дист.} г H ₂ O _{dist.} g
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	3.0	2.1	219.3
8	3.2	9.5	1.4	219.3
9	3.0	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

распылительной сушки, к общей массе твердого вещества, добавленного для приготовления исходного раствора (1):

$$\eta = \frac{m_{\text{после сушки}}}{m_{\text{общая}}} \times 100\%, \quad (1)$$

где η — выход продукта.

Определение гранулометрического состава. С помощью оптического микроскопа Micros MCX-100 Crocus (Micros, Австрия) со стократным увеличением были определены размеры частиц. Для исследования каждого полученного порошка было взято небольшое количество образца и помещено на камеру Горяева (Минимед, Россия). Изображения микропорошков обрабатывались с помощью программного обеспечения ImageG¹. Для характеристики дисперсионного состава образцов использовали медианный диаметр, а также квантиль D_{10} и D_{90} . Для визуализации диаметра, структурной и поверхностной морфологии микрочастиц была проведена сканирующая электронная микроскопия (сканирующий электронный микроскоп JEOL 1610LV (JEOL, Япония)).

Остаточное влагосодержание образцов определяли с помощью влагоанализатора Axis AGS500 (Axis, Швеция) при температуре 40°C в автоматическом режиме.

Измерение насыпной плотности. Для установления значений насыпной плотности порошок помещался в микропробирку (Eppendorf, Германия) объемом 1 мл. Насыпная плотность определялась по формуле как отношение массы насыпного материала к занимаемому им объему, включая поры между частицами (2):

$$\rho = \frac{m}{V}, \quad (2)$$

где ρ — насыпная плотность порошка; m — масса порошка; V — объем порошка.

Угол естественного откоса — это постоянный трехмерный угол относительно горизонтальной поверхности, сформированный конусообразной пирамидкой материала. Измерение значения угла естественного откоса проводили не менее чем в трех повторях при помощи электронного угломера ADA AngleMeter 40, (ADA Instruments, Китай) в трех плоскостях и выражали в угловых градусах.

Исследование стабильности порошка в стрессовых условиях. Процесс проверки образцов порошка на слеживаемость проводился следующим образом. Сначала осуществлялась подготовка образцов: для каждого образца заполнялись две желатиновые капсулы по 0.25 г порошка, который был получен в результате проведения процесса распылительной сушки. Каждая пара капсул помещалась в маленький конверт из фильтровальной бумаги и отправлялась в климатическую камеру Memmert тепло-холод-влажа HPP110eco, 108 л (Mettler, Германия). Испытания определения слеживаемости порошков проводились при температуре 40°C и влажности 70%. После 14 дней нахождения капсул в климатической камере была проведена оценка образцов порошка, проверка на наличие слеживания или слипания, определены характеристики: остаточное влагосодержание, гранулометрический состав и угол откоса.

Статистический анализ результатов. Для определения интенсивности влияния исследуемых факторов на характеристики микропорошков был проведен статистический анализ результатов в соответствии с методикой обработки результатов сложного плана [15], совмещенного с латинскими квадратами. В ходе анализа были рассчитаны эффекты всех факторов, а также произведена оценка их значимости.

¹ <https://imagej.net/>. Дата обращения 10.05.2023. / Accessed May 10, 2023.

Поскольку многокритериальные задачи могут не иметь локального оптимума, в этом случае требуется осуществить переход к однокритериальной задаче (свертке критериев), например, по методу утопической точки [15]. Для этого проводят нормализацию критериев в соответствии с формулой (3):

$$f_j^{\text{норм}} = \frac{f_j}{\text{opt } f_j}, j = 1, 2, \dots, 16, \quad (3)$$

где $f_j^{\text{норм}}$ — нормированное значение критерия; $\text{opt } f_j$ — оптимальное значение критерия, j — порядковый номер критерия.

Положение утопической точки в пространстве векторных оценок определялось по уравнениям (4, 5):

$$F^* = (f_1^*, f_2^*, \dots, f_m^*), m = 1, \dots, 6, \quad (4)$$

$$f_j^* = \text{opt } f_j^{\text{норм}}, \quad (5)$$

где F^* — координаты идеальной точки в пространстве критериев f_m^* , т.к. ни по одному критерию нельзя получить большее значение; $\text{opt } f_j^{\text{норм}}$ — оптимальное значение нормированного критерия, m — порядковый номер критерия.

Для каждого опыта рассчитывали расстояние до утопической точки в пространстве по формуле (6):

$$d_j = \sqrt{\sum (f_m^* - f_m^{\text{норм}})^2}, m = 1, \dots, 6, \quad (6)$$

где d_j — расстояние до утопической точки, m — порядковый номер критерия.

Оптимальные условия определяли путем минимизации расстояния до утопической точки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно разработанной методике и плану эксперимента было проведено 16 экспериментов при различных значениях варьируемых факторов. Для каждого полученного образца были проведены аналитические исследования, результаты которых представлены в табл. 4.

Аналитические исследования полученных микропорошков показали, что выход продукта составил от 29.5 до 73%, при этом высокий выход (более 60%) был получен экспериментах № 6, 7, 8, 11, 12, 15 и 16.

Исследуемые образцы обладают небольшим процентом остаточного влагосодержания (диапазон от 0.12 до 0.65 мас. %).

Угол естественного откоса находится в интервале 23–50° (кроме порошка № 2), насыпная плотность для всех образцов менее 0.6 г/см³, что говорит о высокой текучести полученных сухих порошковых композиций. Размеры частиц в образцах № 3, 8–12, 14 и 15 попадают в диапазон 1–5 мкм, что делает их пригодными для ингаляционного применения.

Таблица 4. Анализ полученных порошков

Table 4. Analysis of the obtained powders

№	Выход продукта, % Product yield, %	Остаточное влагосодержание, % Residual moisture content, %	Угол откоса, ° Angle of repose, °	Насыпная плотность, г/см ³ Bulk density, g/cm ³	D_{10} , мкм D_{10} , μm	D_{50} , мкм D_{50} , μm	D_{90} , мкм D_{90} , μm
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	0.60	36	0.48	3.9	5.1	6.9
8	60.3	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	0.60	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	0.40	5.2	6.2	8.2

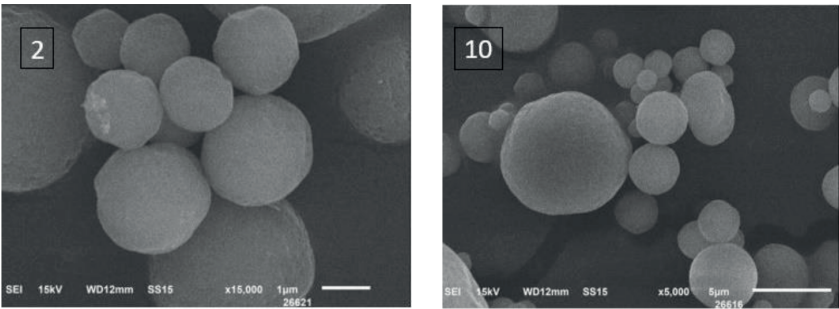


Рис. Фотографии сканирующего электронного микроскопа образцов № 2 и № 10. Фотографии образцов выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

Fig. Scanning electron microscope photographs of samples No. 2 and No. 10. Photographs of the samples were made on the equipment of the Central Research Center of the D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia

В результате статистического анализа было выявлено, что на остаточное влагосодержание в исследуемом диапазоне не влияет ни один из факторов. Для остальных критериев анализ показал противоречивый характер влияния факторов. Были получены оптимальные условия для проведения распылительной сушки при условии, что расстояние до утопической точки должно быть минимальным: X_1 — расход сушильного агента (+) 37 м³/ч; X_2 — расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку (+) 601 л/ч; X_3 — температура сушильного агента на входе в камеру (–) 150°С; X_4 — расход раствора (–) 45 (г/мин);

X_5 — материал матрицы (0.621) = C (ПВП К-30/Д-маннит = 1 : 3), где C — концентрация; X_6 — концентрация L-лейцина (0.626 г) = 10%.

На рисунке представлены фотографии со сканирующего электронного микроскопа образцов № 2 и 10. По изображению видно, что частицы имеют правильную сферическую форму, при этом размер частиц образца № 2 имеет большую однородность.

После хранения фармацевтических субстанций в стрессовых условиях были проведены аналитические исследования (табл. 5).

Таблица 5. Анализ порошков после хранения в стрессовых условиях

Table 5. Analysis of powders after storage under stress conditions

№	Остаточное влагосодержание, % Residual moisture content, %	D_{10} , мкм D_{10} , μm	D_{50} , мкм D_{50} , μm	D_{90} , мкм D_{90} , μm	Угол откоса, ° Angle of repose, °
1	–	–	–	–	–
2	0.41	3.8	5.59	8.1	38
3	0.63	4.3	5.90	8.7	35
4	1.15	2.9	4.90	7.1	23
5	0.28	4.0	5.70	8.5	36
6	2.25	4.1	6.00	8.6	40
7	–	–	–	–	–
8	0.95	3.6	5.80	8.6	27
9	0.81	4.5	6.40	9.2	51
10	2.07	3.6	6.30	8.6	32
11	2.08	4.1	5.90	8.0	30
12	0.30	3.5	5.30	7.8	30
13	1.40	2.4	3.60	5.7	27
14	0.54	3.2	5.00	6.7	41
15	0.12	3.4	4.95	7.6	35
16	2.32	5.0	7.28	10.0	32

В результате двухнедельного хранения образцов в стрессовых условиях было визуально установлено, что порошки № 1 и 7 утратили сыпучесть (т.е. слиплись), поэтому дальнейший анализ данных образцов стал невозможным. Все остальные образцы имели небольшой угол естественного откоса. Если сравнивать полученные показатели в табл. 4 и 5, то можно увидеть, что после стрессовых испытаний остаточное влагосодержание и размер частиц увеличились незначительно.

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод, что не все порошки подходят для длительного хранения в стрессовых условиях. В экспериментах № 8 и 12 были получены наилучшие показатели, которые соответствуют предъявляемым требованиям к ингаляционным порошкам.

Получение порошковых композиций с АФИ.

Для получения растворов с АФИ (изониазидом), использовались условия, полученные в результате свертки критериев (табл. 6, образец 3), а также параметры экспериментов № 8 и 12 (табл. 6, образцы 1 и 2 соответственно), т.к. данные образцы плацебо-композиций показали наилучшие характеристики.

Условия распылительной сушки для данных образцов приведены в табл. 7. Результаты изучения образцов композиций представлены в табл. 8.

Из табл. 8 можно увидеть, что во всех экспериментах был получен высокий выход продукта (более 60%). Поскольку все порошки обладают небольшим углом откоса и низкой насыпной плотностью, то можно говорить о хороших аэродинамических свойствах данных образцов. Размеры частиц имеют

Таблица 6. Состав растворов

Table 6. Composition of solutions

№	ПВП, г PVP, g	D-Маннит, г D-Mannitol, g	L-Лейцин, г L-Leucine, g	Изониазид, г Isoniazid, g	H ₂ O _{дист.} , г H ₂ O _{dist.} , g
1	1.6	4.75	0.7	0.5	109.65
2	0	5.60	1.4	0.5	109.65
3	1.6	4.75	0.7	0.5	109.65

Таблица 7. Параметры экспериментальных исследований

Table 7. Parameters of experiments

№	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆
1	37	601	180	45	C	10
2	37	601	150	55	B	20
3	37	601	150	45	C	10

Примечание: X₁ — расход сушильного агента, м³/ч; X₂ — расход сжатого воздуха на форсунку, л/ч; X₃ — температура сушильного агента на входе в камеру, °C; X₄ — мощность перистальтического насоса, %; X₅ — материал матрицы; X₆ — концентрация L-лейцина, %; B — D-маннит; C — ПВП К-30/D-маннит = 1 : 3.

Note: X₁ is the flow rate of spray gas, m³/h; X₂ is the flow rate of compressed air per nozzle, L/h; X₃ is the temperature of spray gas at the spray cylinder inlet, °C; X₄ is the power of peristaltic pump, %; X₅ is the matrix material; X₆ is the L-leucine concentration, %; B is D-Mannitol; C stands for PVP K-30/D-Mannitol = 1 : 3.

Таблица 8. Анализ полученных порошков с АФИ

Table 8. Analysis of the resulting API powders

Образец Sample	Выход, % Product yield, %	Влагосодержание, % Residual moisture content, %	Угол откоса, ° Angle of repose, °	Насыпная плотность, г/мл Bulk density, g/cm ³	D ₁₀ , мкм D ₁₀ , μm	D ₅₀ , мкм D ₅₀ , μm	D ₉₀ , мкм D ₉₀ , μm
1	68.6	3.8	15	0.5	3.5	4.6	6.5
2	66.6	3.8	16	0.3	3.5	4.7	5.8
3	68.6	3.6	21	0.4	2.7	3.7	4.8

Таблица 9. Анализ образцов с АФИ после хранения в стрессовых условиях

Table 9. Analysis of resulting samples after storage under stress conditions

Образец Sample	Влагосодержание, % Residual moisture content, %	Угол откоса, ° Angle of repose, °	D_{10} , мкм D_{10} , μm	D_{50} , мкм D_{50} , μm	D_{90} , мкм D_{90} , μm
1	4.3	18	3.2	4.5	5.9
2	4.0	17	2.1	3.0	4.3
3	4.6	20	3.1	4.2	6.1

узкий гранулометрический состав, что делает их пригодными для ингаляционного применения.

Образцы исследовали на стабильность в стрессовых условиях в течение двух недель ($T = 40^{\circ}\text{C}$; $W = 70\%$). По истечении данного временного интервала характеристики образцов значимо не изменились (табл. 9).

Таким образом, найденные оптимальные условия обеспечивают достижение заявленного результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенная серия исследований показала противоречивое влияние компонентов состава и условий распылительной сушки на разные характеристики получаемых сухих порошковых композиций. Для определения оптимальных условий был использован метод утопической точки и для найденных параметров была проведена наработка сухой порошковой композиции, содержащей изониазид. В состав данной композиции в качестве материала матрицы вошла смесь ПВП К-30/Д-маннит = 1 : 3 и L-лейцин с массовой загрузкой 10%. Анализ характеристик полученного продукта непосредственно после сушки и спустя две недели хранения в условиях повышенной влажности и температуры подтвердил достижение требуемых значений показателей к качеству: выход продукта 68.6%; влагосодержание

менее 5%; угол откоса менее 20°; средний диаметр частиц 4.2 мкм.

Благодарности

Исследования проведены при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (проект FSSM-2022-0004).

Acknowledgments

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the state assignment (project FSSM-2022-0004).

Вклад авторов

Л.А. Щербакова, А.И. Саятгареева — проведение экспериментальных работ, аналитических исследований, статистическая обработка результатов, написание текста статьи.

М.Г. Гордиенко, Р.Р. Сафаров — постановка задачи, разработка плана исследований, анализ полученных результатов, корректировка текста статьи.

Authors' contributions

L.A. Shcherbakova, A.I. Saitgareeva — conducting experiments and analytical research, statistical processing of results, and writing the text of the article.

M.G. Gordienko, R.R. Safarov — formulating the problem and research design, analysis of the obtained results, and revising the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ye Y., Ma Y., Zhu J. The future of dry powder inhaled therapy: Promising or discouraging for systemic disorders? *Int. J. Pharm.* 2022;614:121457. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121457>

2. Alhajj N., O'Reilly N. J., Cathcart H. Leucine as an excipient in spray dried powder for inhalation. *Drug Discov. Today*. 2021;26(10):2384–2396. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.009>

3. AboulFotouh K., Zhang Y., Maniruzzaman M., Williams R.O., Cui Z. Amorphous solid dispersion dry powder for pulmonary drug delivery: Advantages and challenges. *Int. J. Pharm.* 2020;587:119711. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119711>

4. Stegemann S., Faulhammer E., Pinto J., Paudel A. Focusing on powder processing in dry powder inhalation product development, manufacturing and performance. *Int. J. Pharm.* 2022;614:121445. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121445>

5. Karimi M., Kamali H., Mohammadi M., Tafaghodi M. Evaluation of various techniques for production of inhalable dry powders for pulmonary delivery of peptide and protein. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2022;69(1):103186. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103186>

6. Zillen D., Beugeling M., Hinrichs W., Frijlink H., Grasmeijer F. Natural and bioinspired excipients for dry powder inhalation formulations. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2021;56:101497. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2021.101497>

7. Weers J.G., Miller D.P. Formulation Design of Dry Powders for Inhalation. *J. Pharm. Sci.* 2015;104(10):3259–3288. <https://doi.org/10.1002/jps.24574>
8. Porsio B., Lentini L., Ungaro F., Di Leonardo A., Quaglia F., Giammona G., Cavallaro G. Inhalable nano into micro dry powders for ivacaftor delivery: The role of mannitol and cysteamine as mucus-active agents. *Int. J. Pharm.* 2020;582:119304. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119304>
9. Allsopp D., Seal K.J., Gaylarde C.C. *Introduction to Biodeterioration*: 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2004. 252 p. ISBN 0-521-82135-5; ISBN 0-521-52887-9
10. Miranda M.S., Rodrigues M.T., Domingues R.M.A., Torrado E., Reis R.L., Pedrosa J., Games M.E. Exploring inhalable polymeric dry powders for anti-tuberculosis drug delivery. *Mater. Sci. Eng. C* 2018;93:1090–1103. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.09.004>
11. Parumasivam T., Chang R.Y.K., Abdelghany S.M., Ye T.T., Britton W.J., Chan H.-K. Dry powder inhalable formulations for anti-tubercular therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016;102: 83–101. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.011>
12. Munir M., Jena L., Kett V.L., Dunne N.J., McCarthy H.O. Spray drying: Inhalable powders for pulmonary gene therapy. *Biomater. Adv.* 2022;133:112601. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112601>
13. Chang R.Y.K., Chow M.Y.T., Khanal D., Chen D., Chan H.-K. Dry powder pharmaceutical biologics for inhalation therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021;172:64–79. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.02.017>
14. Rignall A. ICQ1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products and ICHQ1C Stability Testing of New Dosage Forms. In: Teasdale A., Elder D., Nims R.W. (Eds.). *ICH Quality Guidelines: An Implementation Guide*. John Wiley & Sons; 2017. P. 3–44. <https://doi.org/10.1002/9781118971147.ch1>
15. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. *Методы оптимизации эксперимента в химической технологии*: учеб. пособие для хим.-технол. спец. вузов. М.: Высшая школа; 1985. 327 с. [Akhazarova S.L., Kafarov V.V. *Metody optimizatsii eksperimenta v khimicheskoi tekhnologii* (Methods for Optimizing Experiments in Chemical Technology): A textbook for universities. Moscow: Vysshaya shkola; 1985. 327 p. (in Russ.).]

Об авторах

Щербакова Лариса Александровна, аспирант кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: shcherbakova.l.a@muctr.ru. <https://orcid.org/0009-0006-4437-2430>

Сайтгареева Алсу Ильдаровна, магистр кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: saitgareeva01@bk.ru. <https://orcid.org/0009-0008-4807-7089>

Гордиенко Мария Геннадьевна, д.т.н., профессор кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: gordienko.m.g@muctr.ru. Scopus Author ID 8845573700, ResearcherID B-1095-2014, SPIN-код РИНЦ 7148-5640, <https://orcid.org/0000-0002-8485-9861>

Сафаров Руслан Рафиг оглы, к.т.н., директор Департамента научно-технической политики, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: safarov.r.r@muctr.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0342-0049>

About the authors

Larisa A. Shcherbakova, Postgraduate Student, Department of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Mendelev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: shcherbakova.l.a@muctr.ru. <https://orcid.org/0009-0006-4437-2430>

Alsu I. Saitgareeva, Master, Department of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Mendelev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: saitgareeva01@bk.ru. <https://orcid.org/0009-0008-4807-7089>

Mariia G. Gordienko, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Mendelev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: gordienko.m.g@muctr.ru. Scopus Author ID 8845573700, ResearcherID B-1095-2014, RSCI SPIN-code 7148-5640, <https://orcid.org/0000-0002-8485-9861>

Ruslan R. ogly Safarov, Cand. Sci. (Eng.), Director of the Department of Scientific and Technical Policy, Mendelev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 125047, Russia). E-mail: safarov.r.r@muctr.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0342-0049>