

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКИ НА СВОЙСТВА ПОРОШКОВОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ КОМПОЗИЦИИ

Л. А. Щербакова¹, Е. А. Петрикова¹, М. Г. Гордиенко¹,
Р. Р. Сафаров², А. Е. Щекотихин³

*Кафедры химического и фармацевтического инжиниринга (1),
shcherbakova.l.a@mustr.ru; органической химии (3),
департамент научно-технической политики (2),
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени
Д. И. Менделеева», Москва, Россия*

Ключевые слова: активный фармацевтический ингредиент; методы планирования эксперимента; полимерные материалы; пролонгированное высвобождение; распылительная сушка; сухие ингаляционные порошки.

Аннотация: Предложен способ получения ингаляционных композиций, содержащих изониазид с пролонгированным высвобождением. Методом распылительной сушки получены сухие порошковые композиции. Для исследования как качественных, так и количественных факторов применен сложный план эксперимента: полный факторный эксперимент, совмещенный с двумя латинскими квадратами. Для оценки аэродинамических свойств полученных образцов выполнены аналитические и микроскопические исследования, исследования ингаляционной композиции на стабильность в стрессовых условиях. С помощью методов математической статистики выявлены наиболее значимые контролируемые параметры, определены оптимальные условия.

Введение

Ингаляционная доставка лекарств является одной из эффективных методик лечения заболеваний легких. Преимущество ингаляционной терапии по сравнению с другими путями введения – создание высокой концентрации лекарственных веществ непосредственно в очаге поражения дыхательной системы, при минимальных системных нежелательных эффектах.

Порошок для ингаляционного применения должен обладать определенными характеристиками и свойствами. Для достижения эффективного осаждения лекарственного средства в легких размер частиц должен попадать в диапазон от 1 до 5 мкм [1]. Однако частицы такого размера имеют высокую свободную энергию поверхности и тенденцию агломерироваться между собой или сцепляться с любыми поверхностями, с которыми они сталкиваются.

В качестве носителей при создании пролонгированных систем доставки лекарственных веществ могут быть использованы биологически совместимые полимеры синтетического и природного происхождения [2]. Наиболее часто для создания систем доставки лекарств пролонгированного действия используют сложные алифатические полиэфиры: полимолочную и полигликолевую кислоты, а также сополимеры молочной и гликолевой кислот, обладающие хорошей биодеструктурируемостью и биосовместимостью [3, 4]. Данные полимеры являются гид-

рофобными, что позволяет им удерживать инкапсулированный активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и постепенно высвобождать его. Медленное высвобождение лекарства из микросфер, вводимых локально в легкое, способствует поддержанию как низкого уровня препарата в крови, так и высокого уровня препарата в альвеолярных макрофагах [5].

В целях повышения текучести порошков, предотвращения слеживаемости при хранении в состав часто вводят аминокислоты, в том числе лейцин. Благодаря гидрофобной природе кристаллической оболочки, препятствующей проникновению влаги, повышается физическая стабильность лекарственных средств. Также лейцин повышает выход продукта и улучшает растворимость плохо растворимых в воде АФИ [6]. Для получения пористой микрочастицы в качестве порообразователя на практике часто применяется бикарбонат аммония [7].

Получение микропорошков, пригодных для ингаляционного применения, возможно при помощи распылительной сушишки, параметры которой будут влиять на выход продукта и его характеристики.

Цель работы – исследование влияния состава и технологических параметров распылительной сушишки на свойства порошковой ингаляционной композиции.

Материалы и методы

Материалы

В экспериментальной работе для приготовления ингаляционной композиции использовались такие полимеры, как полимолочная кислота (ПМК), поликапролактон (ПКЛ) и сополимер полимолочной и гликолевой кислот (ПМГК). В водную фазу первичной эмульсии вводили карбонат аммония (пороген), изониазид (АФИ); полимеры растворяли в хлористом метиле. Для водной фазы вторичной эмульсии использовался раствор поливинилового спирта (ПВС), а также в ряде экспериментов – лейцин.

Методика приготовления порошковых ингаляционных композиций

Порошковая ингаляционная композиция готовится в два этапа: на *первом* – формируют суспензию (получают при отвердевании капель двойной эмульсии), которую сушат распылением на *втором* этапе.

Для получения двойной эмульсии готовятся растворы масляной и водной фаз. Раствор поливинилового спирта (1 масс. %) для водной фазы вторичной эмульсии готовят заранее, так как данному полимеру необходимо время для растворения. Раствор ставится на магнитную мешалку с подогревом (при 50 °С), на максимальное число оборотов, до формирования прозрачной жидкости. Для водной фазы первичной эмульсии готовится раствор карбоната аммония (пороген) с изониазидом. Карбонат аммония неустойчив уже при комнатной температуре, поэтому приготовление раствора происходит на ледяной бане. Также для первичной эмульсии растворяют требуемый полимер в хлористом метиле (масляная фаза).

В объем масляной фазы с полимером тонкой струйкой вливается водная фаза с порогином и активным веществом. Далее смесь обрабатывается ультразвуковым гомогенизатором на ледяной бане. Для формирования вторичной эмульсии в стакан с 1%-м раствором ПВС тонкой струйкой вливается первичная эмульсия, смесь гомогенизируется с помощью смесителя типа «ротор – статор». Для испарения легколетучего дихлорметана и отвердевания капель эмульсии емкость с образцом оставляют на магнитной мешалке на 2 ч с перемешиванием. Далее при заданных параметрах образец сушится распылением с помощью установки Mini Spray Dryer B-290 (Buchi, Швейцария) с образованием микропорошка. Полученные образцы собирают из сборника и упаковывают.

Планирование экспериментального исследования

Для повышения эффективности эксперимента и получения достоверных результатов целесообразно применять методы планирования эксперимента. Из-за большого числа влияющих факторов, как качественных, так и количественных, построен сложный план: полный факторный эксперимент, совмещенный с двумя латинскими квадратами. Для представления плана в упрощенном виде вводятся следующие обозначения: факторы, имеющие большее из значений обозначены «+1», меньшее значение – «-1». Для контролируемых параметров выбраны следующие уровни варьирования: концентрация порообразователя (0,5 % (1); 1 % (2); 1,5 % (3); 2 % (4)); тип полимера (ПМК (А), ПМГК (В), ПКЛ (С), ПКЛ : ПМК (D)); отношение водной и масляной фаз в первичной эмульсии (1/5 и 1/10); время обработки первичной эмульсии ультразвуком (60 и 30 с); интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии (6000 и 3000 об/мин); длительность гомогенизации вторичной эмульсии (60 и 30 с); температура сушильного агента на входе в камеру (150 и 180 °С); расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку (601 и 473 л/ч). 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.

Матрица планирования эксперимента представлена в табл. 1. Проведено 16 экспериментов, при этом эксперименты №№ 8 и 9 проведены в трех повторностях для оценки однородности дисперсии и дисперсии воспроизводимости.

Таблица 1

Матрица планирования эксперимента

№	X₁	X₂	X₃	X₄	X₅	X₆	X₇	X₈
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

Характеризация полученных сухих порошковых композиций

Для всех полученных образцов определялся выход продукта и следующие характеристики: гранулометрический состав, остаточное влагосодержание, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, а также исследовалась стабильности порошка в стрессовых условиях.

Выход продукта η определен как отношение массы порошка, полученного после процесса распылительной сушки, к общей массе твердого вещества, добавленного для приготовления исходного раствора:

$$\eta = \frac{m_{\text{после сушки}}}{m_{\text{общ}}} 100\% . \quad (1)$$

Определение гранулометрического состава. Небольшое количество образца помещали на камеру Горяева. С помощью оптического микроскопа Micros MCX – 100 Stocus получили микрофотографии со стократным увеличением. Изображения частиц обрабатывались с помощью программного обеспечения ImageG. Для характеристики дисперсионного состава образцов использовали медианный диаметр, а также квантили D_{10} и D_{90} .

Для визуализации поверхностной морфологии микрочастиц с активным веществом проведена сканирующая электронная микроскопия в центре коллективного пользования РХТУ им. Д. И. Менделеева.

Остаточное влагосодержание образцов определяли с помощью влагоанализатора Axis AGS500 при температуре 40 °С в автоматическом режиме.

Измерение насыпной плотности. Для установления значений насыпной плотности порошок помещался в микропробирку (эппендорф) объемом 1 мл. Насыпная плотность, г/см³, определялась по формуле как отношение массы материала m к занимаемому им объему V , включая поры между частицами (2):

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

Угол естественного откоса – постоянный, трехмерный угол (относительно горизонтальной поверхности), сформированный конусообразной пирамидкой материала. Измерение значения угла естественного откоса проводят не менее чем в трех повторах при помощи угломера в трех плоскостях и выражают 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 образца. Каждая пара капсул помещалась в маленький конверт из фильтровальной бумаги и отправлялась в климатическую камеру. Испытания определения слеживаемости порошков проводились при температуре 40 °С и влажности 70 %. Затем через 14 дней образцы извлекались из климатической камеры и проводилась повторная характеристика образцов.

Исследование влияния лейцина на стабильность состава. Включение лейцина в рецептуру ингаляторного порошка может существенно изменить структуру получаемых частиц, поэтому проведено исследование влияния добавления лейцина в суспензию на характеристики продукта распылительной сушки. Выполнено четыре эксперимента, в которых использовалась различная концентрация лейцина в объеме водной фазы 0,125, 0,25, 0,5 и 1 %. Лейцин вводился в раствор ПВС. Для полученных порошков проводились аналитические и микроскопические исследования.

Статистический анализ результатов. Для определения интенсивности влияния исследуемых факторов на характеристики микропорошков проведен статистический анализ результатов в соответствии с методикой обработки результатов сложного плана, приведенной в учебнике [8]. В ходе анализа рассчитаны эффекты всех факторов, а также проведена оценка их значимости.

Поскольку многокритериальные задачи могут не иметь локального оптимума, то в этом случае требуется осуществить переход к однокритериальной задаче (свертке критериев), например, по методу утопической точки [8].

Результаты и обсуждение

Получено 16 образцов в соответствии с матрицей планирования (см. табл. 1). Аналитические исследования порошков выполнены сразу после проведения процесса распылительной сушки, а также спустя две недели хранения в стрессовых условиях ($T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$; $W = 70\text{ }\%$). По результатам, приведенным в табл. 2, сделан вывод, что наибольший выход продукта получен при использовании смеси полимеров поликапролактона и полимолочной кислоты и подаче на форсунку сжатого воздуха с расходом 601 л/ч.

Полученные порошки обладают высокой текучестью, поскольку насыпная плотность для всех образцов составила менее $0,6\text{ г/см}^3$, а угол откоса – менее 50° . Остаточное влагосодержание в образцах не превысило 5 масс. %, а после испытаниях в стрессовых условиях – 7 масс. %.

Таблица 2

Анализ полученных порошков до и после хранения в стрессовых условиях

Параметр	ПМК		ПКЛ	
Выход, %	18,6...38,6		22,5...42,0	
Хранение в стресс-условиях	До	После	До	После
Насыпная плотность, г/см^3	0,16...0,29	0,14...0,24	0,25...0,34	0,19...0,25
Угол откоса, $^{\circ}$	31...40	34...50	36...45	37...45
Остаточное влагосодержание, %	2,6...4,7	2,9...7,0	1,8...3,8	2,65,7
Параметр	ПМК		ПКЛ : ПМК (50 : 50)	
Выход, %	15,7...47,0		26,4...70,81	
Хранение в стресс-условиях	До	После	До	После
Насыпная плотность, %	0,21...0,25	0,1...0,2	0,34...0,43	0,24...0,26
Угол откоса, $^{\circ}$	44...50	48...55	39...45	37...50
Остаточное влагосодержание, %	1,4...3,5	2,6...7,0	1,5...4,6	2,6...5,7

При исследовании стабильности установлено, что полученные ингаляционные композиции склонны к агломерации. Например, после хранения в условиях повышенных значений температуры и влажности уже в течение двух недель размеры частиц порошков №№ 3, 10, 13, 15 увеличились в размере в 2 – 4 раза.

Образцы, высушенные при температуре сушильного агента на входе в камеру 180 °С и расходе сжатого воздуха 601 л/ч, независимо от выбранного полимера, получились более стабильными – их характеристики изменились в меньшей степени.

На рисунке 1 представлено распределение частиц по размерам D_{10} , D_{50} , D_{90} . Большинство образцов (кроме №№ 6, 7, 11, 14) имеют размеры, пригодные для ингаляционного применения. Наиболее узкий диапазон распределения частиц по размерам у образцов №№ 4, 5, 8, 9, 12 и 13.

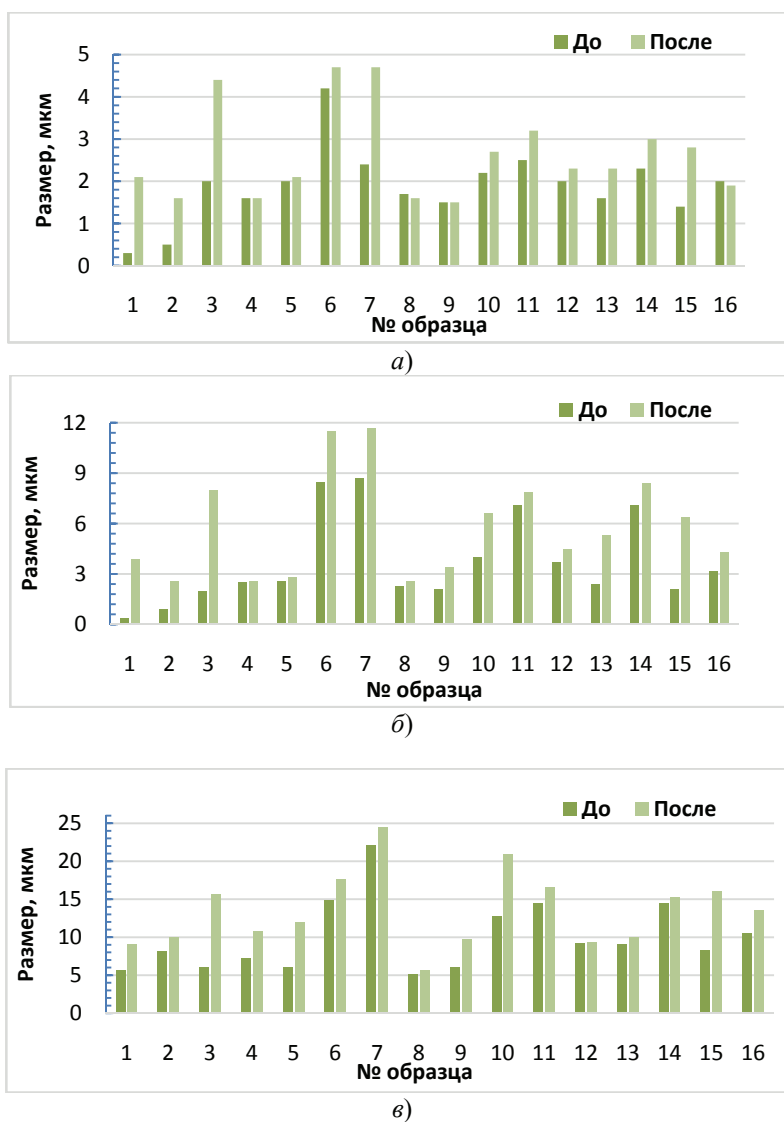


Рис. 1. Распределение частиц по размерам D_{10} , D_{50} , D_{90} (а – в соответственно) до и после хранения в стрессовых условиях

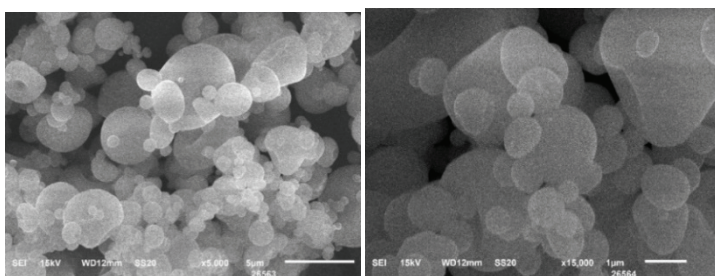


Рис. 2. Сканирующие электронные микрофотографии изображений образца № 1 с АФИ до исследования в стрессовых условиях
(фотографии выполнены на оборудовании ЦКП РХТУ им. Д. И. Менделеева)

На рисунке 2 представлены фотографии частиц образца № 1 со сканирующего электронного микроскопа. Можно увидеть, что полученные порошки содержат как более мелкие частицы, так и более крупные. Частицы имеют сферическую форму с гладкой поверхностью.

Оценка значимости факторов, введенных в план на двух уровнях, проводилась с использованием критерия Стьюдента. Анализ полученных значений позволяет сделать вывод, что на остаточную влажность и угол откоса порошковой композиции не влияет ни один из эффектов в данном диапазоне исследования. Расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, значительно влияет на выход продукта, остальные эффекты незначимы для данного фактора.

Интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии и расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, значительно влияют на медианный размер порошковой композиции, остальные эффекты незначимы.

Оценка значимости влияния факторов, введенных в план на четырех уровнях, проверялась с использованием множественного критерия Дункана. Анализ значимости различия эффектов показывает, что тип используемого полимера и концентрация порообразователя оказывают существенное влияние на выход продукта и медианный размер и практически не имеют влияния на остаточную влажность и угол откоса.

В результате проведенного дисперсионного и факторного анализа установлены оптимальные параметры получения порошков для ингаляции: отношение водной и масляной фаз в первичной эмульсии – 1/10; время обработки первичной эмульсии ультразвуком – 60 с; интенсивность гомогенизации вторичной эмульсии – 3000 об/мин; длительность гомогенизации вторичной эмульсии – 30 с; температура сушильного агента на входе в камеру – 150 °С; расход сжатого воздуха на форсунку – 601 л/ч; концентрация порообразователя – 2 %; тип полимера – ПКЛ : ПМК (50 : 50) (условия соответствуют эксперименту № 4).

Влияние лейцина на стабильность состава. Для исследования влияния лейцина на характеристики ингаляционных порошков использованы состав и параметры получения образца № 7 (см. табл. 1), который имел наихудшие характеристики. Концентрация лейцина варьировалась от 0 до 1 % (табл. 3).

Результаты, представленные в табл. 3, показывают, что введение в состав 0,25 % лейцина в эксперименте № 3Л, привело к увеличению выхода продукта в 1,6 раза, по сравнению с экспериментом № 1Л, в котором данная добавка отсутствует. Дальнейшее повышение концентрации лейцина не оказывает влияние на выход продукта. С увеличением концентрации лейцина в порошковой композиции наблюдается уменьшение размера частиц и остаточного влагосодержания. В то же самое время наблюдается увеличение насыпной плотности и уменьшение угла откоса, что говорит о положительном влиянии лейцина на характеристики порошка для ингаляций.

Таблица 3

Анализ образцов с АФИ после хранения в стрессовых условиях

Эксперимент	Лейцин, масс. %	Выход продукта, %	Характеристики образцов*			
			Медианный размер, D ₅₀	Остаточное влагосодержание, %	Угол откоса, °	Насыпная плотность, г/см ³
1Л	0	20	11,7	3,6	52	0,10
2Л	0,125	16 ± 1	11,2	3,5	58	
3Л	0,25	32 ± 1	10,3	3,3	43	
4Л	0,5	31 ± 1	9,2	2,9	45	0,11
5Л	1	32 ± 1	5,4	2,1	41	

* Образцы исследовали на стабильность в стрессовых условиях в течение двух недель ($T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$; $W = 70\text{ }\%$).

Заключение

Показана принципиальная возможность получения порошков для ингаляций с пролонгированным высвобождением АФИ методом распылительной сушки суспензии, однако выявлены такие проблемы, как низкий выход продукта для определенных комбинаций состава и условий формирования суспензии и ее распылительной сушки, склонность к агломерации в условиях повышенных влажности и температуры. Методом утопической точки определены оптимальные параметры. На примере образца № 7 апробировано использование лейцина в качестве стабилизатора, способствующего повышению выхода порошка и его стабилизации при хранении.

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

Список литературы

1. Thomas, R. J. Particle Size and Pathogenicity in the Respiratory Tract / R. J. Thomas // *Virulence*. – 2013. – Vol. 4, No. 8. – Pp. 847 – 858. doi: 10.4161/viru.27172
2. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Полимеры и сополимеры молочной и гликолевой кислот / С. А. Кедик, Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев [и др.] // *Фармацевтическая технология*. – 2013. – № 2(3). – С. 18 – 35.
3. Exploring Inhalable Polymeric Dry Powders for Anti-Tuberculosis Drug Delivery / M. S. Miranda, M. T. Rodrigues, R. M. A. Domingues, E. Torrado, R. L. Reis, J. Pedrosa, M. E. Gomes // *Materials Science & Engineering*. – 2018. – P. 1090 – 1103. doi: 10.1016/j.msec.2018.09.004
4. Akagi, T. Biodegradable Nanoparticles as Vaccine Adjuvants and Delivery Systems: Regulation of Immune Responses by Nanoparticle-Based Vaccine / T. Akagi, M. Baba, M. Akashi // *Advances in Polymer Science*. – 2012. – Vol. 247, No.1. – P. 31 – 64. doi:10.1007/12_2011_150
5. Particle Engineering in Dry Powders for Inhalation / R. Scherließ, S. Bock, N. Bungert, A. Neustock, L. Valentin // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2022. – Vol. 172, No. 7. – P. 106158. doi:10.1016/j.ejps.2022.106158

6. Alhajj, N. Leucine as an Excipient in Spray Dried Powder for Inhalation / N. Alhajj, N. J. O'Reilly, H. Cathcart // *Drug Discovery Today*. – 2021. – Vol. 26, No.10. – P. 2384 – 2396. doi:10.1016/j.drudis.2021.04.009

7. A Pathway From Porous Particle Technology Toward Tailoring Aerogels for Pulmonary Drug Administration / D. Thoa, C. López-Iglesias, P. K. Szewczyk [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2021. – Vol. 9. – P. 671381. doi:10.3389/fbioe.2021.671381

8. Ахназарова, С. Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии : учеб. пособие для хим.-технолог. спец. вузов / С. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров. – М. : Высшая школа, 1985. – 327 с.

A Study of the Influence of Polymer Matrix and Process Parameters of Spray Drying on the Properties of Powder Inhalation Composition

L. A. Shcherbakova¹, E. A. Petrikova¹, M. G. Gordienko¹,
R. R. Safarov², A. E. Shchekotikhin³

Departments: Chemical and Pharmaceutical Engineering (1), shcherbakova.l.a@muctr.ru; Organic Chemistry (3); Department of Scientific and Technical Policy (2), D. I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

Keywords: active pharmaceutical ingredient; experiment planning methods; polymeric materials; sustained release; spray drying; dry inhalation powders.

Abstract: A method for producing inhalation compositions containing sustained release isoniazid is proposed. Using the methods of mathematical statistics, the most significant controlled parameters were identified, and a complex plan was constructed, combined with two Latin squares. Dry powder compositions were prepared by spray drying. To assess the aerodynamic properties of the obtained samples, analytical and microscopic studies were performed. The inhalation composition was studied for stability under stress conditions, and the effect of leucine on its structure was studied.

References

1. Thomas R.J. Particle size and pathogenicity in the respiratory tract, *Virulence*, 2013, vol. 4, no. 8, pp. 847-858. doi: 10.4161/viru.27172

2. Kedik S.A., Zhavoronok E.S., Sedishev I.P., Panov A.V., Suslov V.V., Petrova E.A., Sapelnikov M.D., Shatalov D.O., Eremin D.V. [Polymers for long-acting drug delivery systems (review). Polymers and copolymers of lactic and glycolic acids], *Farmatsevticheskaya tekhnologiya* [Pharmaceutical technology], 2013, no. 2(3), pp. 18-35 (In Russ., abstract in Eng.)

3. Miranda M.S., Rodrigues M.T., Domingues R.M.A., Torrado E., Reis R. L., Pedrosa J., Gomes M.E. Exploring inhalable polymeric dry powders for anti-tuberculosis drug delivery, *Materials Science & Engineering*, 2018, pp. 1090-1103. doi: 10.1016/j.msec.2018.09.004

4. Akagi T., Baba M., Akashi M. Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems: regulation of immune responses by nanoparticle-based vaccine, *Advances in Polymer Science*, 2012, vol. 247, no.1, pp. 31–64. doi: 10.1007/12_2011_150

5. Scherließ R., Bock S., Bungert N., Neustock A., Valentin L. Particle engineering in dry powders for inhalation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, vol. 172, no. 7, pp. 106158. doi:10.1016/j.ejps.2022.106158

6. Alhadj N., O'Reilly N.J., Cathcart H. Leucine as an excipient in spray dried powder for inhalation, *Drug Discovery Today*, 2021, vol. 26, no.10, pp. 2384-2396. doi:10.1016/j.drudis.2021.04.009

7. Thoa D., López-Iglesias C., Szweczyk P.K., Stachewicz U., Barros J., Alvarez-Lorenzo C., Alnaief M., García-González C.A. A Pathway From Porous Particle Technology Toward Tailoring Aerogels for Pulmonary Drug Administration, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, vol. 9, doi:10.3389/fbioe.2021.671381

8. Akhnazarova S.L., Kafarov V.V. *Metody optimizatsii eksperimenta v khimicheskoy tekhnologii : ucheb. posobiye dlya khim.-tekhnolog. spets. vuzov* [Methods for optimizing experiments in chemical technology: A textbook for chemical engineering spec. at universities], Moscow: Higherschool; 1985. 327 p. (In Russ.)

Untersuchung des Einflusses der Polymermatrix und technologischer Parameter der Sprühtrocknung auf die Eigenschaften der Pulver-Inhalationszusammensetzung

Zusammenfassung: Es ist ein Verfahren zur Herstellung von Inhalationspräparaten vorgeschlagen, die Isoniazid mit verlängerter Freisetzung enthalten. Trockene Pulverzusammensetzungen sind durch Sprühtrocknung erhalten. Zur Untersuchung sowohl qualitativer als auch quantitativer Faktoren war ein komplexer Versuchsplan angewandt: ein Vollfaktor-Experiment in Kombination mit zwei lateinischen Quadraten. Zur Abschätzung der aerodynamischen Eigenschaften der erhaltenen Proben sind analytische und mikroskopische Untersuchungen durchgeführt sowie Studien über die Inhalationszusammensetzung auf Stabilität unter Stressbedingungen. Mit Hilfe der Methoden der mathematischen Statistik sind die wichtigsten Kontrollparameter ermittelt und optimale Bedingungen bestimmt.

Étude de l'effet de la matrice polymère et des paramètres technologiques des propriétés de séchage par pulvérisation sur la composition inhalée en poudre

Résumé: Est proposée la méthode de préparation de la compositions inhalées contenant de l'isoniazide à libération prolongée. Par le séchage à pulvérisation, sont obtenues des compositions en poudre sèche. Pour étudier à la fois les facteurs qualitatifs et quantitatifs, est appliqué un plan d'expérience complexe: expérience factorielle complète combinée avec deux carrés latins. Pour évaluer les propriétés aérodynamiques des échantillons obtenus, sont effectuées des études analytiques et microscopiques; est étudiée la composition par inhalation pour la stabilité dans des conditions stressantes. À l'aide de méthodes de statistiques mathématiques, sont identifiés les paramètres contrôlés les plus significatifs, sont déterminées les conditions optimales.

Авторы: *Щербакова Лариса Александровна* – аспирант кафедры химического и фармацевтического инжиниринга; *Петрикова Екатерина Александровна* – магистрант; *Гордиенко Мария Геннадьевна* – доктор технических наук, профессор кафедры химического и фармацевтического инжиниринга; *Сафаров Руслан Рафигоглы* – кандидат технических наук, директор департамента научно-технической политики; *Щекотихин Андрей Егорович* – доктор химических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой органической химии, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Москва, Россия.
