

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ПОРОШКОВ С НАПОЛНИТЕЛЕМ, ПОЛУЧЕННЫХ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКОЙ

Л. А. Щербакова¹, А. А. Уварова²✉, Р. Р. Сафаров³, М. Г. Гордиенко²

*Лаборатория разработки инновационных назальных и ингаляторных препаратов (1), кафедра химического и фармацевтического инжиниринга (2),
Anastasia.uvarova2@yandex.ru; ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Россия, Москва;
ООО «ТД «Химмед» (3), Россия, Москва*

Ключевые слова: дозирующий ингалятор; каскадный импактор нового поколения; лактоза; распылительная сушка; туберкулез.

Аннотация: Изучено влияние типа и концентрации наполнителя (моногидрата лактозы) на полноту извлечения дозы из дозирующего порошкового ингалятора, активируемого вдохом. В состав порошковых композиций вводили лактозу двух марок: InhaLac 70 и InhaLac 120, в концентрациях 0,5 и 2 масс. % соответственно. В рамках исследования аэродинамического распределения частиц с применением каскадного импактора нового поколения проведена оценка эффективности извлечения дозы. Отмечено, что добавление лактозы оказывает разное влияние на исследуемые образцы, что обусловлено различием их составов. Наибольшая эффективность достигнута для образца, содержащего поливинилпирролидон и более низкую концентрацию L-лейцина, в смеси с 2 масс. % моногидрата лактозы InhaLac 120. По результатам исследований показано, что доля неизвлеченного порошка для данной смеси снизилась с 19,7 до 10,1 %.

Введение

Туберкулез является ведущим инфекционным заболеванием с высокой смертностью во всем мире. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 году в мире было зарегистрировано 10,4 млн случаев заболевания туберкулезом, в 2022 году – 10,7 млн случаев, в 2023 году – 10,8 млн случаев, что свидетельствует о тенденции роста заболеваемости [1]. В соответствии с Глобальной стратегией по ликвидации туберкулеза на 2016 – 2035 годы, принятой ВОЗ, целью к 2035 году является снижение смертности от туберкулеза на 95 % [2].

Низкая эффективность современных подходов терапии туберкулеза связана с преждевременным прекращением приема лекарственных препаратов, что обусловлено значительной продолжительностью терапии и развитием побочных эффектов [3]. Отсутствие адекватного лечения туберкулеза повышает риск летального исхода.

В настоящее время распространено пероральное и парентеральное введение противотуберкулезных препаратов. Пероральный путь введения является удобным и экономически доступным. Однако данный способ имеет ряд существенных недостатков: замедленное начало действия, деградацию препаратов в желудочно-

кишечном тракте и эффект «первого прохождения» через печень. Парентеральный путь обеспечивает максимальную биодоступность лекарственных средств, исключает эффект «первого прохождения» через печень и воздействие факторов желудочно-кишечного тракта [4]. Тем не менее парентеральное введение сопровождается болевыми ощущениями, необходимостью привлечения квалифицированного медицинского персонала, что негативно влияет на комплаентность. Важно отметить, что и пероральный, и парентеральный пути введения зачастую не обеспечивают достижения необходимой терапевтической концентрации препаратов в очаге туберкулезной инфекции.

Ингаляционный путь введения активных фармацевтических субстанций (АФС) представляет собой эффективный и перспективный подход для лечения респираторных заболеваний. Ингаляционная терапия обеспечивает адресную доставку лекарственного вещества непосредственно в дыхательные пути и быстрое достижение высоких местных концентраций АФС при применении лекарственных средств в относительно небольших дозах, что способствует снижению системной концентрации препарата и минимизации риска развития нежелательных побочных эффектов [5].

За последние десятилетия значительно возросло количество научных работ, посвященных ингаляционной доставке противотуберкулезных препаратов [6 – 9]. Установлено, что многие из существующих противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид, рифампицин, пиразинамид (препараты первой линии), аминогликозиды, капреомицин и парааминосалициловая кислота (препараты второй линии), подходят для ингаляционной терапии. Кроме этого, разработаны и предложены такие лекарственные средства, как бедаквилин, деламанид, сутезолид и посизолид.

Среди современных противотуберкулезных препаратов первого ряда изониазид демонстрирует наибольшую эффективность в уничтожении быстрорастущих штаммов *M. tuberculosis* в легких, благодаря минимальной ингибирующей концентрации, составляющей 0,1...0,7 мкг/мл [10]. Изониазид проникает в микобактериальные клетки путем пассивной диффузии через клеточную стенку [11]. Препарат не является токсичным, однако попав внутрь микобактериальной клетки, действует как пролекарство [12].

Получение сухих противотуберкулезных препаратов возможно при помощи распылительной сушки. Распылительная сушка широко применяется в фармацевтической промышленности благодаря своей масштабируемости, непрерывности процесса и возможности получения частиц с заданными свойствами для эффективной доставки лекарств в легкие [13]. Однако для того чтобы повысить качество и стабильность продукта, необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на оптимизацию составов и технологического процесса.

Ингаляционная доставка лекарственных средств с использованием полимерных нано- и микрочастиц представляет собой перспективную стратегию повышения эффективности терапии туберкулеза. Данный подход позволяет увеличить биодоступность лекарственных веществ в легочной ткани, обеспечить пролонгированное высвобождение АФС, а также снизить системные побочные эффекты [14]. Для получения полимерных частиц могут использоваться различные биоразлагаемые и биосовместимые полимеры, такие как полисахариды, альбумин, желатин, хитозан или синтетические полимеры – полимолочная кислота, поликарнолактон, полимолочная со-гликолевая кислота [15]. Эффективность полимерных микросфер в терапии туберкулеза подтверждена в различных исследованиях [16, 17].

Одним из распространенных подходов к улучшению аэрозольных характеристик порошковых композиций для дозированных порошковых ингаляторов является введение в состав смесей частиц-носителей крупной фракции. Такой подход

предполагает, что мелкие частицы АФС (1...5 мкм) прикрепляются к более крупным частицам-носителям (30...200 мкм), что облегчает дозирование и обеспечивает стабильность ингаляционных композиций при хранении [18]. Микрочастицы АФС, обладающие высокой поверхностной свободной энергией, подвержены агрегации под действием электростатических сил, что ухудшает сыпучесть и диспергируемость порошка. Использование частиц-носителей помогает снизить влияние этих факторов и улучшить аэродинамические свойства порошка. В качестве носителя для ингаляционной доставки широко применяется моногидрат α -лактозы. Альтернативными носителями являются маннит, трегалоза и ксилит. Соотношение АФС и носителя в составах, как правило, составляет 1 : 67,5 [19].

Ключевыми факторами, определяющими эффективность такой системы, является соотношение когезионных и адгезионных сил. Эти силы должны находиться в оптимальном диапазоне: быть достаточно слабыми, чтобы избежать агломерации и сегрегации, но достаточно прочными, чтобы обеспечить стабильное удержание активного вещества до момента активации дозы. При соблюдении данных условий крупные частицы лактозы оседают в верхних отделах дыхательных путей (в частности, в гортани), в то время как АФС отделяется от носителя и проникает в нижние дыхательные пути.

Таким образом, можно отметить, что разработка составов ингаляционных противотуберкулезных препаратов совместно с дозирующими устройствами для их применения является актуальной задачей.

Материалы и методы

Материалы

В качестве АФС использован изониазид. Фармацевтическая субстанция синтезирована на кафедре органической химии Российского химико-технологического университета им. Д. И. Менделеева. Подлинность и чистота изониазида подтверждены соответствующими аналитическими методами.

В качестве вспомогательных веществ использованы: маннитол марки D(-)-маннит Е 421 (далее – D-маннит) (Merck, Германия); аминокислота L-лейцин (Suzhou Vitajoy Bio-Tech Co., Китай); поливинилпирролидон (ПВП) марки К-30 (NEO Chemical, Россия). В качестве инертных крупных частиц-носителей, одновременно выполняющих роль дезинтегратора, использовались две марки ингаляционной лактозы InhaLac 70 и InhaLac 120 (Meggle, Германия).

Дозирующий порошковый ингалятор, активируемый вдохом

В основу конструкции дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ), активируемого вдохом, взят принцип работы ДПИ Twincer [20] (рис. 1). Отsek с порошком располагается на пути потока воздуха, который возникает при вдохе пациента.

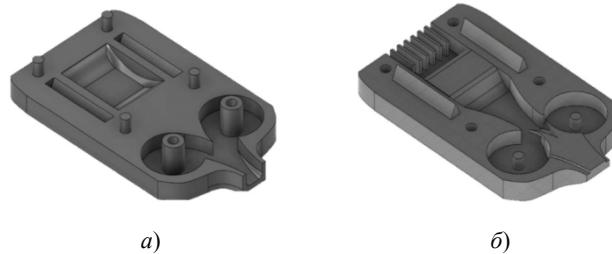


Рис. 1. Нижняя (а) и верхняя (б) части сборной конструкция ДПИ

Проходящий воздух аэрирует частицы порошка и уносит их. Взвешенные частицы проходят через два классификатора в форме круговых каналов, что способствует их деагломерации, и поступают через выходное отверстие в верхние дыхательные пути пациента. Подробное описание предложенной конструкции и обоснование ее работоспособности методами вычислительной гидродинамики приведено в работе [21].

Дозирующий порошковый ингалятор напечатан с помощью 3D-принтера Phrozen Sonic Mini 8K методом жидкокристаллической стереолитографии с использованием фотополимера Harz Labs Industrial Black, обеспечивающего высокую точность воспроизведения геометрии и достаточную прочность модели, для проведения дальнейших экспериментальных исследований.

Получение порошковых композиций

Ингаляционные порошки получены в соответствии с методикой, представленной в работе [22]. Составы порошков и условия их наработки распылительной сушки оптимизированы на основании комплексных исследований и приведены в табл. 1. В мерный стеклянный стакан вносят дистиллированную воду и поочередно при перемешивании на магнитной мешалке вводят навески ПВП К-30 (при необходимости), L-лейцина, D-маннита, изониазида. Новую навеску вводят после полного растворения предыдущей. Полученный раствор сушат распылением при заданных параметрах. В работе использовалась установка Mini Spray Dryer B-290 (BÜCHI, Швейцария) (рис. 2).

После завершения распылительной сушки порошок собирают в предварительно промаркированные пенициллиновые флаконы, закрывают резиновой крышкой и обжимают алюминиевым колпачком для герметизации. Образцы хранят в комнатных условиях.

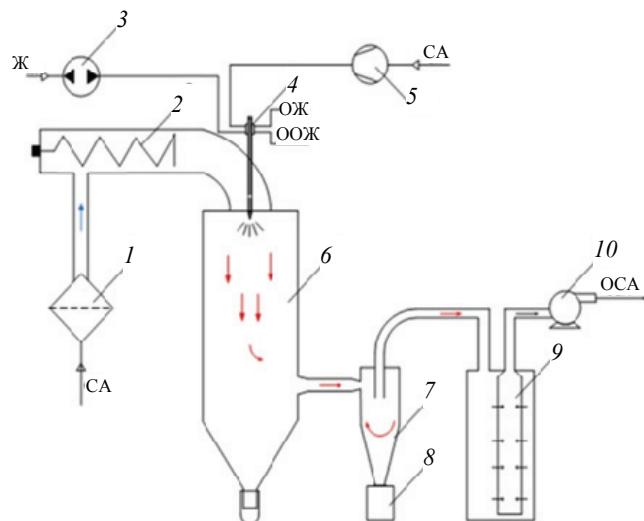


Рис. 2. Схема лабораторной распылительной сушилки BÜCHI Mini Spray Dryer B-290:
 1 – фильтр очистки сушильного агента; 2 – электрокалорифер; 3 – перистальтический насос; 4 – пневматическая форсунка; 5 – компрессор; 6 – сушильная камера; 7 – циклон; 8 – сборник для готового продукта; 9 – рукавный фильтр; 10 – насос для отработанного сушильного агента; СА – сушильный агент; ОЖ – отработанная охлаждающая жидкость; ОЖ – охлаждающая жидкость; ОСА – отработанный сушильный агент

Таблица 1

Составы и условия получения порошковых композиций

Образец	ПВП, г	D-Маннит, г	L-лейцин, г	Изониазид, г	Вода, г	Параметры сушки
I	0	5,6	1,4	0,5	109,65	Расход сушильного агента 37 м ³ /ч; расход сжатого воздуха на форсунку 601 л/ч; температура сушильного агента на входе в камеру 150 °C; мощность перистальтического насоса 55 %
II	1,6	4,75	0,7	0,5	109,65	Расход сушильного агента 37 м ³ /ч; расход сжатого воздуха на форсунку 601 л/ч; температура сушильного агента на входе в камеру 150 °C; мощность перистальтического насоса 45 %

Исследование свойств порошковых композиций

Влагосодержание. Влагоанализатор Axis AGS500 (Axis, Швеция) использовали для определения влагосодержания порошков после проведения распыльной сушки. Измерения проводились в автоматическом режиме при температуре 40 °C.

Угол естественного откоса. Для определения угла естественного откоса использовался электронный угломер ADA AngleMeter 40 (ADA Instruments, Китай). Измерение значения проводили не менее чем в трех повторах в трех плоскостях и выражали в угловых градусах.

Насыпная плотность. Для измерения значений насыпной плотности порошок помещался в микропробирку (Eppendorf, Германия) объемом 1 мл. Насыпная плотность рассчитывалась как отношение массы порошка к занимаемому объему, включая все пустоты между частицами.

Гранулометрический состав. Для получения распределений частиц полученных порошков по размерам и определений параметров D_{10} , D_{50} и D_{90} предварительно были сняты снимки образцов на микроскопе Micros MC 300 (TP) со стократным увеличением при помощи камеры Горяева. Полученные изображения были обработаны для определения размеров частиц с помощью программы ImageJ.

Определение извлекаемой дозы. Определение извлекаемой из порошкового ингалятора, активируемого вдохом, дозы проводили одновременно с исследованием аэродинамического распределения частиц. Дозирующий порошковый ингалятор предварительно взвешивают на аналитических весах. В отсек ДПИ загружают 200 мг образца, с помощью системы «шип – паз» фиксируют крышку и присоединяют его к каскадному импактору нового поколения (NGI, Copley, Великобритания) через Г-образный переходник, имитирующий геометрию ротоглотки. Импактор подключают к системе регулирования потока воздуха в соответствии со схемой, приведенной на рис. 3. Исследования проводят при скорости потока воздуха 60 л/мин. После каждого исследования ДПИ отсоединяют от переходника импактора и повторно взвешивают. По разнице масс определяют массу неизвлекаемой дозы и далее рассчитывают массу извлекаемой дозы. Значения усредняют по результатам серии испытаний.

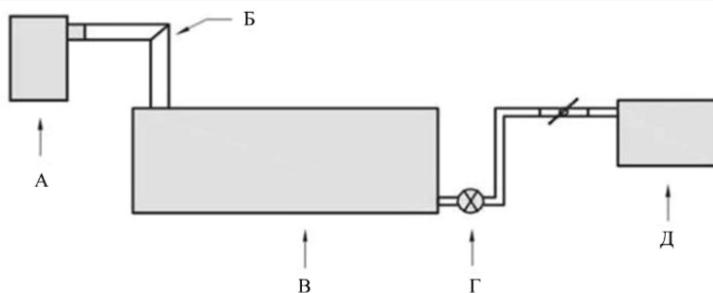


Рис. 3. Схема подключения:

А – ДПИ; Б – Г-образный переходник; В – импактор; Г – клапан контроля потока; Д – насос

Результаты и обсуждение

Основные характеристики порошковых композиций I и II приведены в табл. 2. Микроскопические исследования показали, что полученные образцы имеют размеры частиц, соответствующие респирабельной фракции (от 1 до 5 мкм) [23].

Измеренные значения неизвлекаемой дозы для исходных образцов I и II приведены в табл. 3. Исследования показали, что не весь порошок полностью извлекается из ДПИ. Причиной такого поведения может быть наличие статического заряда, что приводит к агломерации частиц, а также недостаточная интенсивность аэрации частиц.

В работах [19, 24, 25] показано, что для повышения текучести порошка для ингаляций и его аэрируемости в состав может быть введен моногидрат лактозы, частицы которого имеют большие размеры, менее подвержены накоплению статического

Таблица 2

Характеристики порошковых композиций I и II

Образец	Влагосодержание, %	Угол откоса, °	Насыпная плотность, г/мл	D_{10}	D_{50}	D_{90}
				мкм		
I	3,8	16	0,3	3,5	4,7	5,8
II	3,6	21	0,4	2,7	3,7	4,8

Таблица 3

Доля неизвлекаемой дозы для исходных порошков для ингаляций и смесей, полученных при добавлении различных типов лактозы к исходным образцам

Образец	Без введения лактозы	Тип лактозы			
		InhaLac 70		InhaLac 120	
		Концентрация, масс. %			
		0,5	2	0,5	2
I	$\mu = 24,41\%;$ $\sigma = 5,34$	$\mu = 26,63\%;$ $\sigma = 6,89$	$\mu = 24,10\%;$ $\sigma = 5,90$	$\mu = 24,35\%;$ $\sigma = 4,77$	$\mu = 22,43\%;$ $\sigma = 7,16$
II	$\mu = 19,73\%;$ $\sigma = 7,84$	$\mu = 18,53\%;$ $\sigma = 10,15$	$\mu = 18,43\%;$ $\sigma = 4,74$	$\mu = 13,20\%;$ $\sigma = 3,55$	$\mu = 10,10\%;$ $\sigma = 1,60$

П р и м е ч а н и е : μ – среднее значение неизвлекаемой дозы; σ – дисперсия.

заряда и, как результат, выполняют роль активатора аэрации и инертного носителя. После извлечения такой смеси из ДПИ крупная фракция (вещество-носитель) оседает в ротоглотке, а мелкая – поступает в верхние и нижние дыхательные пути. В работах показано, что концентрация инертного носителя и его фракционный состав являются ключевыми факторами.

В данном исследовании использовался моногидрат лактозы двух марок InhaLac 70 ($D_{10} = 110 \dots 160$ мкм, $D_{50} = 180 \dots 250$ мкм, $D_{90} = 270 \dots 340$ мкм) и InhaLac 120 ($D_{10} = 70 \dots 105$ мкм, $D_{50} = 110 \dots 155$ мкм, $D_{90} = 160 \dots 215$ мкм). Лактоза вводилась в состав образцов I и II в концентрациях 0,5 и 2 масс. % соответственно непосредственно перед испытаниями (см. табл. 3).

Введение любого из рассмотренных инертных носителей в образец I не привело к снижению доли неизвлекаемой дозы. В случае смесей с образцом II введение в состав инертного носителя InhaLac 120 позволило снизить долю неизвлекаемой дозы до 10,1 % при условии, что концентрация инертного носителя составила 2 масс. %. При этом дисперсия, характеризующая воспроизводимость наблюдений, также снизилась и составила $\sigma = 1,60$.

На рисунке 4 представлены визуальные доказательства положительного влияния добавления лактозы на процесс дозирования: слева показано состояние ДПИ после использования композиций без добавки носителя, тогда как справа – после применения смеси с лактозой. Наглядно видно, что остаточное содержание порошка в ДПИ значительно снижается.

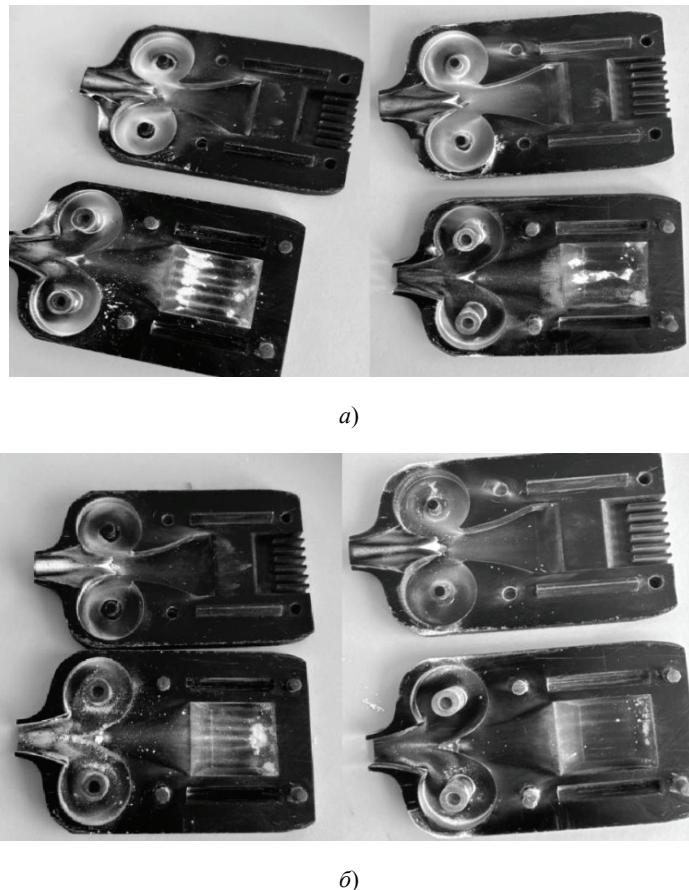


Рис. 4. Результаты экспериментов:
образец I (а) и образец II (б) без добавления носителя (слева); с 2 % InhaLac 120 (справа)

Различие во влиянии инертного носителя на поведение смесей с образцами I и II может быть связано с различием в составах исходных композиций. Образец I содержит большую долю L-лейцина, который в ряде работ используется в качестве вспомогательного вещества, снижающего гигроскопичность порошков и улучшающий их сыпучесть [26, 27], и не содержит ПВП – водорастворимого полимера, проявляющего адгезионные свойства. Образец II, наоборот, содержит ПВП и более низкие концентрации L-лейцина. Это может приводить к лучшей адгезии частиц образца с частицами инертного носителя как за счет статического поверхностного заряда, так и за счет адгезии.

Заключение

Экспериментально показано, что на полноту извлечения дозы из ингалятора, активируемого вдохом, влияет не только тип и концентрация инертного носителя, но и свойства самого порошка для ингаляций, определяемые его составом. Сравнительный анализ результатов испытаний композиции II без лактозы и с ней показал, что добавление 2 масс. % лактозы InhaLac 120 способствует более полному высвобождению порошка из ингалятора, обеспечивая извлечение дозы на уровне около 90 %.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (проект FSSM-2025-0003).

Список литературы

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 75 p. – URL : <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/cc23b85f-72c0-4177-8137-cb1161da1025/content> (дата обращения: 18.11.2025).
2. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения [Implementing the end TB strategy: the essentials]. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2018. – 113 с. – URL : <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2019/12/Реализация-стратегии-ликвидации-туберкулеза.pdf> (дата обращения: 18.11.2025).
3. Global Health and Tuberculosis; Past, Present, and Future / S. Sankineni, S. Chauhan, R. Shegokar, Y. V. Pathak // In book: Tubercular Drug Delivery Systems. – Springer International Publishing, 2023. – Р. 1 – 13. doi: 10.1007/978-3-031-14100-3_1
4. Ким, М. Е. Противотуберкулезные лекарственные формы: ассортимент, основные преимущества, перспективы технологического совершенствования / М. Е. Ким, К. Б. Мурзагулова, Э. Ф. Степанова // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 38 – 55. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-38-55
5. Herriges, M. Lung development: orchestrating the generation and regeneration of a complex organ / M. Herriges, E. E. Morrisey // Development. – 2014. – Vol. 141, No. 3. – P. 502 – 513. doi: 10.1242/dev.098186
6. Brunaugh, A. D. Inhaled fixed-dose combination powders for the treatment of respiratory infections / A. D. Brunaugh, S. Sharma, H. Smyth // Expert Opinion on Drug Delivery. – 2021. – Vol. 18, No. 12. – P. 1101 – 1115. doi: 10.1080/17425247.2021.1886074
7. Novel Approaches for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis / Z. M. Tan, G. P. Lai, M. Pandey, T. Srichana, M. R. Pichika, B. Gorain, S. K. Bhattacharya, H. Choudhury // Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 12, No. 12. – Art. 1196. doi: 10.3390/pharmaceutics12121196

8. Targeting Pulmonary Tuberculosis Using Nanocarrier-Based Dry Powder Inhalation: Current Status and Futuristic Need / T. S. Patil, A. S. Deshpande, S. Deshpande, P. Shende // Journal of Drug Targeting. – 2019. – Vol. 27, No. 1. – P. 12 – 27. doi: 10.1080/1061186X.2018.1455842
9. Potential of Dry Powder Inhalers for Tuberculosis Therapy: Facts, Fidelity and Future / P. Mehta, C. Bothiraja, S. Kadam, A. Pawar // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. – 2018. – Vol. 46, No. 3. – P. S791–S806. doi: 10.1080/21691401.2018.1513938
10. Fernandes, G. Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods / G. Fernandes, H. Salgado, J. L. D. Santos // Critical Reviews in Analytical Chemistry. – 2017. – Vol. 47, No. 4. – P. 298 – 308. doi: 10.1080/10408347.2017.1281098
11. Oxidation of isoniazid by manganese and *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase yields a new mechanism of activation / J. Bodiguel, J. M. Nagy, K. A. Brown, B. Jamart-Grégoire // Journal of the American Chemical Society. – 2001. – Vol. 123, No. 16. – P. 3832–3833. doi: 10.1021/ja002674f
12. Изучение влияния модификации структуры нового производного хиназолин-4(3h)-она на синтазу жирных кислот (FAS) *Mycobacterium* / А. А. Старикова, М. А. Самотруева, Н. В. Золотарева, А. А. Цибизова, Д. В. Мережкина, А. А. Озеров // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, № 7. – С. 34 – 40. doi: 10.29296/25877313-2023-07-05
13. Исследование влияния полимерной матрицы и технологических параметров распылительной сушки на свойства порошковой ингаляционной композиции / Л. А. Щербакова, Е. А. Петrikova, М. Г. Гордиенко, Р. Р. Сафаров, А. Е. Щекотихин // Вестник Тамбовского государственного технического университета. – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 687 – 696. doi:10.17277/vestnik.2024.04
14. Shaji, J. Formulation, optimization, and characterization of biocompatible inhalable d-cycloserine-loaded alginate-chitosan nanoparticles for pulmonary drug delivery / J. Shaji, M. Shaikh // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2016. – Vol. 9, No. 8. – P. 82 – 95. doi: 10.22159/ajpcr.2016.v9s2.11814
15. 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 and Engineering C. – 2018. – No. 93. – P. 1090 – 1103. doi: 10.1016/j.msec.2018.09.004
16. Omar, S. M. Pulmonary Delivery of Isoniazid in Nanogel-Loaded Chitosan Hybrid Microparticles for Inhalation / S. M. Omar, N. A. Maziad, N. M. El-Tantawy // Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. – 2019. – Vol. 32, No. 2. – P. 78 – 87. doi: 10.1089/jamp.2018.1460
17. Therapeutic aerosol bioengineering of targeted, inhalable microparticle formulations to treat *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) / C. Lawlor, M. P. O'Sullivan, B. Rice, P. Dillon, P. J. Gallagher, S. O'Leary, S. Shoyele, J. Keane, S-A.Cryan // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2012. – Vol. 23, No. 1. – P. 89 – 98. doi: 10.1007/s10856-011-4511-4
18. Rahimpour, Y. Alternative carriers in dry powder inhaler formulations / Y. Rahimpour, M. Kouhsoltani, H. Hamishehkar // Drug Discovery Today. – 2014. – Vol. 19, No. 5. – P. 618 – 626. doi: 10.1016/j.drudis.2013.11.013
19. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles / A. M. Healy, M. I. Amaro, K. J. Paluch, L. Tajber // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2014. – No. 75. – P. 32 – 52. doi: 10.1016/j.addr.2014.04.005
20. Foged, C. Thermostable Subunit Vaccines for Pulmonary Delivery: How Close Are We? / C. Foged // Current Pharmaceutical Design. – 2016. – Vol. 22, No. 17. – P. 2561 – 2576. doi: 10.2174/1381612822666160202141603

21. Разработка конструкции дозирующего порошкового ингалятора / А. И. Саитгареева, А. А. Абрамов, Л. А. Щербакова, М. Г. Гордиенко // Успехи в химии и химической технологии. – 2024. – Т. 38, № 9(288). – С. 74 – 76.
22. Исследование ингаляционных микропорошков, полученных методом распылительной сушки / Л. А. Щербакова, А. И. Саитгареева, М. Г. Гордиенко, Р. Р. Сафаров // Тонкие химические технологии. – 2024. – Т. 19, № 4. – С. 327 – 336. doi: 10.32362/2410-6593-2024-19-4-327-336
23. Назальные и ингаляционные препараты / М. Г. Гордиенко, Н. В. Меньшутина, Е. В. Гусева [и др.] ; под ред. Н. В. Меньшутиной. – Москва : ДeЛи, 2024. – 354 с.
24. Jones, M. D. The Influence of Fine Excipient Particles on the Performance of Carrier-Based Dry Powder Inhalation Formulations / M. D. Jones, R. Price // Pharmaceutical Research. – 2006. – Vol. 23, No. 8. – P. 1665 – 1674. doi: 10.1007/s11095-006-9012-7
25. The influence of dose on the performance of dry powder inhalation systems / P. M. Young, S. Edge, D. Traini, M. D. Jones, R. Price, D. El-Sabawi, C. Urry, C. Smith // International Journal of Pharmaceutics. – 2005. Vol. 296, No. 1–2. – P. 26 – 33. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.02.004
26. Chew, N. Y. K. The role of particle properties in pharmaceutical powder inhalation formulations / N. Y. K. Chew, H. K. Chan // Journal of Aerosol Medicine. – 2002. – Vol. 15, No. 3. – P. 325 – 330. doi: 10.1089/089426802760292672
27. Gaspar, M. M. Inhaled liposomes-current strategies and future challenges / M. M. Gaspar, U. Bakowsky, C. Ehrhardt // Journal of Biomedical Nanotechnology. – 2008. – Vol. 4, No. 3. – P. 245 – 257. doi: 10.1166/jbn.2008.334

Effect of Type and Concentration of Filler on the Completeness of Dose Extraction from a Breath-Actuated Inhaler

L. A. Shcherbakova¹, A. A. Uvarova²✉, R. R. Safarov³, M. G. Gordienko²

Laboratory for the Development of Innovative Nasal and Inhalation Drugs (1),

Department of Chemical and Pharmaceutical Engineering (2),

Anastasia.uvarova2@yandex.ru;

D.I. Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia;

Chimmed Group LLC (3), Moscow, Russia

Keywords: metered-dose inhaler; next-generation cascade impactor; lactose; spray-drying; tuberculosis.

Abstract: The effect of the filler type and concentration (lactose monohydrate) on the completeness of dose extraction from a breath-actuated metered-dose powder inhaler was studied. Two grades of lactose, InhaLac 70 and InhaLac 120, were added to the powder compositions at concentrations of 0.5 and 2 % by weight, respectively. Dose extraction efficiency was assessed using a new-generation cascade impactor to study the aerodynamic distribution of particles. It was noted that the addition of lactose had different effects on the samples under study, which was due to the differences in their compositions. The highest efficiency was achieved for the sample containing polyvinylpyrrolidone and a lower concentration of L-leucine, mixed with 2 % by weight of lactose. % of lactose monohydrate InhaLac 120. The research results showed that the proportion of unextracted powder for this mixture decreased from 19.7 to 10.1 %.

References

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 75 p., available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/cc23b85f-72c0-4177-8137-cb1161da1025/content> (accessed 18 November 2025).
2. Implementing the end TB strategy: the essentials, available at: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2019/12/Реализация-стратегии-ликвидации-туберкулеза.pdf> (accessed 18 November 2025).
3. Sankineni S., Chauhan S., Shegokar R., Pathak Y.V. Global Health and Tuberculosis; Past, Present, and Future, In book: *Tubercular Drug Delivery Systems*, Springer International Publishing, 2023, pp. 1-13. doi: 10.1007/978-3-031-14100-3_1
4. Kim M.E., Murzagulova K.B., Stepanova E.F. Antituberculosis drug dosage forms: range, key benefits and prospects of technological improvement, *Pharmacy & Pharmacology*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 38-55. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-38-55
5. Herriges M., Morrissey E.E. Lung development: orchestrating the generation and regeneration of a complex organ, *Development*, 2014, vol. 141, no. 3, pp. 502-513. doi: 10.1242/dev.098186
6. Brunaugh A.D., Sharma S., Smyth H. Inhaled fixed-dose combination powders for the treatment of respiratory infections, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2021, vol. 18, no. 12, pp. 1101-1115. doi: 10.1080/17425247.2021.1886074
7. Tan Z.M., Lai G.P., Pandey M., Srichana T., Pichika M.R., Gorain B., Bhattacharya S.K., Choudhury H. Novel Approaches for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis, *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 12, art. 1196. doi: 10.3390/pharmaceutics12121196
8. Patil T.S., Deshpande A.S., Deshpande S., Shende P. Targeting Pulmonary Tuberculosis Using Nanocarrier-Based Dry Powder Inhalation: Current Status and Futuristic Need, *Journal of Drug Targeting*, 2019, vol. 27, no. 1, pp. 12-27. doi: 10.1080/1061186X.2018.1455842
9. Mehta P., Bothiraja C., Kadam S., Pawar A. Potential of Dry Powder Inhalers for Tuberculosis Therapy: Facts, Fidelity and Future, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2018, vol. 46, no. 3, pp. S791-S806. doi: 10.1080/21691401.2018.1513938
10. Fernandes G., Salgado H., Santos J.L.D. Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2017, vol. 47, no. 4, pp. 298-308. doi: 10.1080/10408347.2017.1281098
11. Bodiguel J., Nagy J.M., Brown K.A., Jamart-Grégoire B. Oxidation of isoniazid by manganese and *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase yields a new mechanism of activation, *Journal of the American Chemical Society*, 2001, vol. 123, no. 16, pp. 3832-3833. doi: 10.1021/ja002674f
12. Starikova A.A., Samotruyeva M.A., Zolotareva N.V., Tsibizova A.A., Merezhkina D.V., Ozerov A.A. [Study of the influence of modification of the structure of a new derivative of quinazolin-4(3h)-one on fatty acid synthase (FAS) of *Mycobacterium*], *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevicheskoy khimii* [Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry], 2023, vol. 26, no. 7, pp. 34-40. doi: 10.29296/25877313-2023-07-05 (In Russ., abstract in Eng.)
13. Shcherbakova L.A., Petrikova Ye.A., Gordiyenko M.G., Safarov R.R., Shchekotikhin A.Ye. [Study of the influence of the polymer matrix and technological parameters of spray drying on the properties of a powder inhalation composition], *Transactions of the Tambov State Technical University*, 2024, vol. 30, no. 4, pp. 687-696. doi: 10.17277/vestnik.2024.04 (In Russ., abstract in Eng.)

14. Shaji J., Shaikh M. Formulation, optimization, and characterization of biocompatible inhalable d-cycloserine-loaded alginate-chitosan nanoparticles for pulmonary drug delivery, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2016, vol. 9, no. 8, pp. 82-95. doi: 10.22159/ajpcr.2016.v9s2.11814
15. 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 and Engineering C*, 2018, no. 93, pp. 1090-1103. doi: 10.1016/j.msec.2018.09.004
16. Omar S.M., Maziad N.A., El-Tantawy N.M. Pulmonary Delivery of Isoniazid in Nanogel-Loaded Chitosan Hybrid Microparticles for Inhalation, *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 2019, vol. 32, no. 2, pp. 78-87. doi: 10.1089/jamp.2018.1460
17. Lawlor C., O'Sullivan M.P., Rice B., Dillon P., Gallagher P.J., O'Leary S., Shoyele S., Keane J., Cryan S-A. Therapeutic aerosol bioengineering of targeted, inhalable microparticle formulations to treat *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2012, vol. 23, no. 1, pp. 89-98. doi: 10.1007/s10856-011-4511-4
18. Rahimpour Y., Kouhsoltani M., Hamishehkar H. Alternative carriers in dry powder inhaler formulations, *Drug Discovery Today*, 2014, vol. 19, no. 5, pp. 618-626. doi: 10.1016/j.drudis.2013.11.013
19. Healy A.M., Amaro M.I., Paluch K.J., Tajber L. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014, no. 75, pp. 32-52. doi: 10.1016/j.addr.2014.04.005
20. Foged C. Thermostable Subunit Vaccines for Pulmonary Delivery: How Close Are We?, *Current Pharmaceutical Design*, 2016, vol. 22, no. 17, pp. 2561-2576. doi: 10.2174/138161282266160202141603
21. Saitgareyeva A.I., Abramov A.A., Shcherbakova L.A., Gordiyenko M.G. [Development of a Metered-Dose Powder Inhaler Design], *Uspekhi v khimii i khimicheskoy tekhnologii* [Advances in Chemistry and Chemical Technology], 2024, vol. 38, no. 9(288), pp. 74-76. (In Russ., abstract in Eng.)
22. Shcherbakova L.A., Saitgareyeva A.I., Gordiyenko M.G., Safarov R.R. [Study of Inhalation Micropowders Obtained by Spray Drying], *Tonkiye khimicheskiye tekhnologii* [Fine Chemical Technologies], 2024, vol. 19, no. 4, pp. 327-336. doi: 10.32362/2410-6593-2024-19-4-327-336 (In Russ., abstract in Eng.)
23. Gordiyenko M.G., Men'shutina N.V. (Ed.), Guseva Ye.V. [et al.], *Nazal'nyye i ingalyatsionnyye preparaty* [Nasal and inhalation drugs], Moscow: DeLi, 2024, 354 p. (In Russ.)
24. Jones M.D., Price R. The Influence of Fine Excipient Particles on the Performance of Carrier-Based Dry Powder Inhalation Formulations, *Pharmaceutical Research*, 2006, vol. 23, no. 8, pp. 1665-1674. doi: 10.1007/s11095-006-9012-7
25. Young P.M., Edge S., Traini D., Jones M.D., Price R., El-Sabawi D., Urry C., Smith C. The influence of dose on the performance of dry powder inhalation systems, *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, vol. 296, no. 1-2, pp. 26-33. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.02.004
26. Chew N.Y.K., Chan H.K. The role of particle properties in pharmaceutical powder inhalation formulations, *Journal of Aerosol Medicine*, 2002, vol. 15, no. 3, pp. 325-330. doi: 10.1089/089426802760292672
27. Gaspar M.M., Bakowsky U., Ehrhardt C. Inhaled liposomes—current strategies and future challenges, *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2008, vol. 4, no. 3, pp. 245-257. doi: 10.1166/jbn.2008.334

Untersuchung der Eigenschaften von Pulvern mit Füllstoff, die durch Sprühtrocknung erhalten sind

Zusammenfassung: Es ist der Einfluss der Art und Konzentration des Füllstoffs (Laktose-Monohydrat) auf die vollständige Dosisextraktion aus einem atemzuggesteuerten Dosieraerosol untersucht. Zwei Laktosepräparate, InhaLac 70 und InhaLac 120, waren den Pulvermischungen in Konzentrationen von 0,5 bzw. 2 Gew.-% zugesetzt. Die Dosisextraktionseffizienz ist im Rahmen einer Studie zur aerodynamischen Partikelverteilung mithilfe eines Kaskadenimpaktors der nächsten Generation bestimmt. Es ist festgestellt, dass die Zugabe von Laktose aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzungen verschiedene Auswirkungen auf die untersuchten Proben hat. Die höchste Effizienz ist mit der Probe erzielt, die Polyvinylpyrrolidon und eine geringere Konzentration an L-Leucin enthielt und mit 2 Gew.-% InhaLac 120 Laktose-Monohydrat gemischt war. Die Studienergebnisse zeigten, dass der Anteil des nicht extrahierten Pulvers bei dieser Mischung von 19,7 auf 10,1 % sank.

Étude des propriétés des poudres de remplissage obtenues par séchage par pulvérisation

Résumé: Est étudié l'effet du type et de la concentration de la charge (monohydrate de lactose) sur l'exhaustivité de l'extraction de la dose à partir d'un inhalateur de poudre de dosage activé par inhalation. Deux marques de lactose sont introduites dans la composition des poudres: InhaLac 70 et InhaLac 120, à des concentrations de 0,5 et 2 masses de % respectivement. Dans le cadre d'une étude de la distribution aérodynamique des particules utilisant un impacteur en cascade de nouvelle génération, l'efficacité de l'extraction de la dose sont évaluée. Est noté que la supplémentation en lactose a des effets différents sur les échantillons étudiés en raison de leurs compositions différentes. La plus grande efficacité est obtenue pour un échantillon contenant de la polyvinylpyrrolidone et une concentration plus faible de l-leucine, en mélange avec 2 masses de % de lactose monohydraté InhaLac 120. Des études ont montré que la proportion de poudre non extraite pour ce mélange est passée de 19,7 à 10,1 %.

Авторы: Щербакова Лариса Александровна – инженер, лаборатория разработки инновационных назальных и ингаляторных препаратов; Уварова Анастасия Анатольевна – младший научный сотрудник кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Москва, Россия; Сафаров Руслан Рафигоглы – кандидат технических наук, директор по развитию производства, ООО «ТД «Химмед», Москва, Россия; Гордиенко Мария Геннадьевна – доктор технических наук, доцент, профессор кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Москва, Россия.