

Обоснование эффективности ингаляционного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида методами моделирования фармакокинетики и фармакодинамики

Лариса А. Щербакова	¹	shcherbakova.l.a@muctr.ru	 0009-0006-4437-2430
Екатерина А. Петrikova	¹	190197@muctr.ru	 0009-0008-4428-7927
Руслан Р. Сафаров	²	safarov.r.r@muctr.ru	 0000-0002-0342-0049
Мария Г. Гордиенко	¹	gordienko@muctr.ru	 0000-0002-8485-9861

1 Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, г. Москва, 125047, Россия

2 ООО ТД “ХИММЕД”, Каширское шоссе, д. 3, к. 2, стр. 4/9, Москва, 115230, Россия

Аннотация. Оптимизация противотуберкулезной терапии остается одной из актуальных задач современной медицины. Ингаляционная доставка антибиотиков может способствовать повышению эффективности лечения туберкулеза, поскольку обеспечивает достижение высоких локальных концентраций препарата в легких и снижает риск системных побочных эффектов. Цель исследования – обосновать эффективность ингаляционного противотуберкулезного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида методами моделирования фармакокинетики и фармакодинамики. Для описания фармакокинетики были построены многокамерные фармакокинетические модели для перорального и ингаляционного введения изониазида. Параметры модели для пероральной доставки были определены на основании опубликованных данных клинических исследований. Скорость абсорбции для ингаляционной формы была определена по экспериментальным данным проницаемости изониазида через мембрану в системе *in vitro*. Фармакодинамическая модель учитывала рост и гибель внеклеточной популяции *Mycobacterium tuberculosis* в зависимости от концентрации препарата. Совмещенное фармакокинетико-фармакодинамическое моделирование показало, что ингаляционная доставка препарата обеспечивает более высокую локальную экспозицию в эпителиальной легочной жидкости при низких концентрациях в плазме и способствует более эффективному подавлению бактериальной популяции, чем пероральный путь. Для дозы 300 мг за двое суток ранняя бактерицидная активность составила (РБА): РБА = 0,568 \log_{10} КОЕ/мл/сут (пероральное введение); РБА = 0,677 \log_{10} КОЕ/мл/сут (ингаляционное введение, респирабельная фракция (РФ) = 0,6); РБА = 0,688 \log_{10} КОЕ/мл/сут (ингаляционное введение, РФ = 1). Общая экспозиция препарата в эпителиальной легочной жидкости (AUC) за 48 часов составила: AUC = 15,31 мг·ч/л (пероральное введение); AUC = 29,06 мг·ч/л (ингаляционное введение, РФ = 0,6); AUC = 48,44 мг·ч/л (ингаляционное введение, РФ = 1). Расчет динамики внеклеточной бактериальной популяции при ингаляционном введении изониазида (15 – 450 мг) позволил определить, что при дозировке 50 – 100 мг изониазида 1 раз в сутки (РФ = 0,6), достигаются значения ранней бактерицидной активности близкие к максимальным. Математическое моделирование подтверждает преимущества ингаляционного пути и служит эффективным инструментом для обоснования доз и разработки ингаляционных лекарственных форм.

Ключевые слова: математическое моделирование, многокамерная модель, фармакокинетика, фармакодинамика, туберкулез, изониазид, ингаляционная доставка.

Evidence for the Efficacy of a Sustained-Release Inhaled Isoniazid Formulation via Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling

Larisa A. Shcherbakova	¹	shcherbakova.l.a@muctr.ru	 0009-0006-4437-2430
Ekaterina A. Petrikova	¹	190197@muctr.ru	 0009-0008-4428-7927
Ruslan R. Safarov	²	safarov.r.r@muctr.ru	 0000-0002-0342-0049
Maria G. Gordienko	¹	gordienko@muctr.ru	 0000-0002-8485-9861

1 D. I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya square, No. 9, B.33, Moscow, 125047, Russia

2 ООО ТД “ХИММЕД”, Kashirskoe shosse, 3, bldg. 2, building 4/9, Moscow, 115230, Russia

Abstract. Optimization of tuberculosis therapy remains one of the urgent tasks of modern medicine. Pulmonary delivery of antibiotics can improve the effectiveness of tuberculosis treatment, as it ensures high local drug concentrations in the lungs and reduces the risk of systemic side effects. The aim of the study was to substantiate the effectiveness of an inhaled anti-tuberculosis formulation with sustained release of isoniazid using pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. To describe pharmacokinetics, multi-compartment pharmacokinetic models were constructed for oral and pulmonary delivery of isoniazid. Model parameters for oral delivery were determined based on published clinical trial data. The absorption rate for the pulmonary formulation was determined from experimental data on isoniazid permeability through a membrane in an *in vitro* system. The pharmacodynamic model considered the growth and death of the extracellular population of *Mycobacterium tuberculosis* depending on drug concentration. Combined pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling showed that pulmonary delivery of the drug provides higher local exposure in the epithelial lining fluid at lower plasma concentrations and contributes to more effective suppression of the bacterial population than oral delivery. For a dose of 300 mg over two days, early bactericidal activity (EBA) was: EBA = 0,568 \log_{10} CFU/mL/day (oral delivery); EBA = 0,677 \log_{10} CFU/mL/day (pulmonary delivery, respirable fraction (RF) = 0,6); EBA = 0,688 \log_{10} CFU/mL/day (pulmonary delivery, RF = 1). Total drug exposure in epithelial lining fluid (AUC) over 48 hours was: AUC = 15,31 mg·h/L (oral delivery); AUC = 29,06 mg·h/L (pulmonary delivery, RF = 0,6); AUC = 48,44 mg·h/L (pulmonary delivery, RF = 1). Calculation of extracellular bacterial population dynamics under pulmonary delivery of isoniazid (15 – 450 mg) showed that a daily dose of 50 – 100 mg (RF = 0,6) achieves early bactericidal activity values close to the maximum. Mathematical modeling confirms the advantages of the pulmonary route and serves as an effective tool for dose justification and the development of pulmonary drug formulations.

Keywords: mathematical modeling; multicompartment model; pharmacokinetics; pharmacodynamics; tuberculosis; isoniazid; pulmonary delivery.

Для цитирования

Щербакова Л.А., Петrikova Е.А., Сафаров Р.Р., Гордиенко М.Г. Обоснование эффективности ингаляционного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида методами моделирования фармакокинетики и фармакодинамики // Вестник ВГУИТ. 2025. Т. 87. № 3. С. 198–206. doi:10.20914/2310-1202-2025-3-198-206

For citation

Shcherbakova L.A., Petrikova E.A., Safarov R.R., Gordienko M.G. Evidence for the Efficacy of a Sustained-Release Inhaled Isoniazid Formulation via Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling. Vestnik VGUIT [Proceedings of VSUET]. 2025. vol. 87. no. 3. pp. 198–206. (in Russian). doi:10.20914/2310-1202-2025-3-198-206

Введение

Туберкулез остается одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения и занимает ведущее место среди инфекционных заболеваний с высокой смертностью во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2021 году было зарегистрировано 10,4 млн случаев заболевания туберкулезом, в 2022 году – 10,7 млн, а в 2023 году – 10,8 млн, что указывает на стабильно высокий уровень заболеваемости и требует совершенствования методов терапии [2].

В настоящее время лечение туберкулеза основано на комбинированной терапии. Стандартные схемы предполагают ежедневное применение противотуберкулезных препаратов в течение шести и более месяцев. Интенсивная начальная фаза терапии (около двух месяцев) обычно включает четыре препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и либо стрептомицин, либо этамбутол [3]. Фаза продолжения длится 4–6 месяцев и предусматривает комбинацию изониазида с рифампицином. При этом поиск и оптимизация режимов монотерапии представляют особый интерес, поскольку это позволяет оценить вклад отдельных препаратов и может способствовать повышению эффективности комбинированных схем противотуберкулезного лечения.

Основными путями введения препаратов являются пероральный и парентеральный. Однако в последние годы все большее внимание уделяется ингаляционному пути, поскольку он обеспечивает быстрое поступление лекарственного вещества в легкие, позволяет обойти эффект первого прохождения через печень и снижает риск развития системных побочных эффектов [4–6].

Среди современных противотуберкулезных препаратов первого ряда изониазид отличается самой низкой минимальной ингибирующей концентрацией (0,02–0,05 мг/л) и высокой ранней бактерицидной активностью в отношении быстро-растущих штаммов *Mycobacterium tuberculosis* [7]. Благодаря этим свойствам изониазид широко применяется в стандартных схемах лечения и используется в составе разрабатываемых ингаляционных лекарственных форм [8–13].

Ключевым фактором успешного лечения туберкулеза является оптимальный режим дозирования. В настоящее время расчет доз для ингаляционных форм основан на данных о пероральном введении и концентрации препарата в плазме, что не учитывает особенностей распределения вещества в легочной ткани [14]. Неинвазивные методы прямого мониторинга концентрации препарата в легких отсутствуют.

В совокупности это приводит к неоптимальному выбору дозы: недостаточная концентрация снижает эффективность терапии, а избыточная – увеличивает риск токсических побочных эффектов.

Для преодоления указанных ограничений применяется математическое моделирование [15]. Широкое распространение получили многокамерные фармакокинетические модели, характеризующиеся высокой воспроизводимостью, гибкостью и простотой адаптации под конкретные экспериментальные данные. В ряде исследований [16–20] они успешно применялись для оптимизации дозировок пероральных форм. Однако моделирование фармакокинетики и фармакодинамики ингаляционных препаратов до сих пор остается недостаточно изученным.

Цель исследования – обосновать эффективность ингаляционного противотуберкулезного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида методами моделирования фармакокинетики и фармакодинамики.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи использованы методы математического моделирования на основе численного решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений с применением языка *Python* и библиотеки *solve_ivp (SciPy)*. В работе использованы многокамерные фармакокинетические модели для описания распределения изониазида в плазме, эпителиальной легочной жидкости и клетках легких. Для оценки эффективности терапии рассчитывались показатели ранней бактерицидной активности (РБА) и общая экспозиция препарата (AUC). В качестве объекта моделирования использовалась разработанная пролонгированная форма изониазида, предназначенная для ингаляционного введения с помощью дозированного порошкового ингалятора [21–23].

1.1 Камерная модель фармакокинетики для перорального введения и идентификация ее параметров

Для математического описания фармакокинетики изониазида использована многокамерная модель из работы Lalande [1]. На первом этапе проведена параметризация для перорального пути введения, поскольку доступны соответствующие экспериментальные данные [24]. Модель включает четыре компартмента: абсорбционный (желудочно-кишечный тракт), плазма крови, эпителиальная легочная жидкость (ЛЖ) и клетки легких (КЛ). Из абсорбционного компартмента препарат поступает в системный кровоток и далее распределяется в ЛЖ и КЛ; элиминация осуществляется из камеры плазмы.

Таким образом, модель отражает ключевые фармакокинетические процессы: абсорбцию, распределение между тканями и элиминацию. Структура модели представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Структура многокамерной ФК-модели, учитывающая пероральное введение препарата

Figure 1. Structure of the multicompartment PK model accounting for oral drug administration

ФК-модель, учитывающая пероральное введение препарата, описывается с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений (1–4):

$$\frac{dX_a}{dt} = -k_a X_a, \quad (1)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = k_a X_a - k_e X_1 - k_{12} X_1 + k_{21} X_2, \quad (2)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} X_1 - k_{21} X_2 - k_{23} X_2 + k_{32} X_3, \quad (3)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{23} X_2 - k_{32} X_3, \quad (4)$$

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

На основании анализа опубликованных данных обоснованы следующие диапазоны констант: $k_a = 0,34 - 5,08 \text{ ч}^{-1}$ [25]; $k_{el} = 0,13 - 4,35 \text{ ч}^{-1}$; $k_{12} = 1 - 20 \text{ ч}^{-1}$; $k_{21} = 1 - 20 \text{ ч}^{-1}$ [1].

Определение параметров модели проводили по опубликованным данным клинических исследований (рисунок 2) [24]: у группы пациентов после перорального приема 300 мг изониазида измеряли концентрацию препарата в плазме и клетках легких в разные моменты времени. Высокая межиндивидуальная вариабельность концентраций (0,0–4,5 мг/л в плазме, 0,0–1,6 мг/л в клетках легких) обусловлена совокупностью факторов: различиями скорости метаболизма по фенотипу NAT2 (быстрые/медленные ацетилаторы), состоянием печени и лекарственными взаимодействиями, колебаниями всасывания из ЖКТ, а также гетерогенностью перфузии

и барьерных свойств легочной ткани. В результате даже при одинаковой дозе наблюдается широкий разброс концентраций.

Оптимизацию параметров проводили методом *scipy.optimize.minimize* (*SciPy*). Получены следующие значения: $k_a = 0,57 \text{ ч}^{-1}$, $k_{el} = 0,44 \text{ ч}^{-1}$, $k_{12} = 4,0 k_{12} \text{ ч}^{-1}$, $k_{21} = 7,1 \text{ ч}^{-1}$, $k_{23} = 9,266 \text{ ч}^{-1}$; $k_{32} = 11,276 \text{ ч}^{-1}$; $V_{\text{плазма}} = 51,3 \text{ л}$; $V_{\text{ЛЖ}} = 49,9 \text{ л}$; $V_{\text{КЛ}} = 53,7 \text{ л}$. На рисунке 2 приведено сопоставление фармакокинетической модели с клиническими данными: концентрация изониазида в плазме и клетках легких после перорального введения 300 мг изониазида.

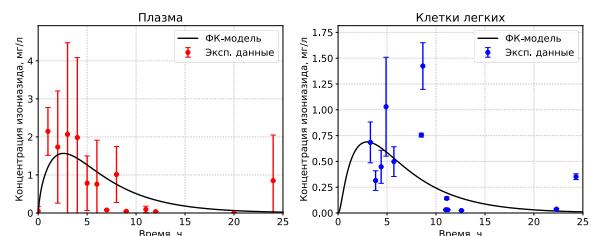


Рисунок 2. Сопоставление фармакокинетической модели с клиническими данными [24]: концентрация изониазида в плазме и клетках легких после перорального введения 300 мг изониазида

Figure 2. Comparison of the pharmacokinetic model with clinical data [24]: isoniazid concentration in plasma and lungs cells after oral administration of 300 mg of isoniazid

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

1.2 Камерная модель для ингаляторного введения

На втором этапе структура фармакокинетической модели, описывающая пероральное введение, была модифицирована для ингаляторного введения препарата (рисунок 3). Из камеры десорбции препарат поступает непосредственно в эпителиальную легочную жидкость (ЛЖ), далее лекарственное вещество распределяется между плазмой и клетками легких (КЛ); элиминация осуществляется из камеры плазмы.

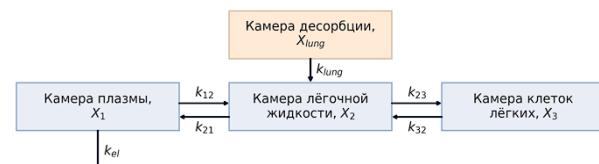


Рисунок 3. Структура многокамерной ФК-модели, описывающая ингаляционное введение препарата

Figure 3. Structure of the multicompartment PK model describing pulmonary drug delivery

Математическое описание модифицированной модели представлено системой уравнений (5–8):

$$\frac{dX_{lung}}{d\tau} = -k_{lung} X_{lung}, \quad (5)$$

$$\frac{dX_1}{d\tau} = -k_{el} X_1 - k_{12} X_1 + k_{21} X_2, \quad (6)$$

$$\frac{dX_2}{d\tau} = k_{12} X_1 - k_{21} X_2 - k_{23} X_2 + k_{32} X_3 + k_{lung} X_{lung}, \quad (7)$$

$$\frac{dX_3}{d\tau} = k_{23} X_2 - k_{32} X_3, \quad (8)$$

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

Для расчета константы абсорбции использовали экспериментальные данные *in vitro* по высвобождению изониазида из пролонгированной ингаляционной формы [23]. Профиль высвобождения имеет двухфазный характер: примерно 70% высвобождается за первые три часа, остальная часть – в течение суток. Это типично для полимерных систем, поскольку часть АФИ расположена на поверхности носителя, а остальная часть инкапсулирована глубже и высвобождается при постепенном растворении полимерной матрицы [26]. Такое поведение описывается системой двух линейных уравнений:

$$\frac{dY_1}{dt} = -k_1 Y_1, \quad (9)$$

$$\frac{dY_2}{dt} = -k_2 Y_2, \quad (10)$$

где (9) – быстрая фаза; (10) – медленная фаза; k_1 , k_2 – константы скоростей высвобождения изониазида (ч^{-1}); Y_1 , Y_2 – доля высвободившегося изониазида ($Y_1 + Y_2 = I$).

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

$$k_{lung} = k_1 Y_1 + k_2 Y_2. \quad (11)$$

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

На рисунке 4 показано сопоставление расчётной кривой высвобождения изониазида с экспериментальными данными *in vitro*.

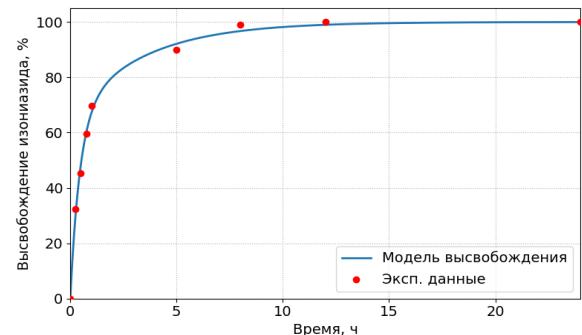


Рисунок 4. Сопоставление расчётной кривой высвобождения изониазида с экспериментальными данными *in vitro*

Figure 4. Comparison of the simulated isoniazid release curve with experimental *in vitro* data

1.3 Фармакодинамическая модель

Среди ключевых показателей при оценке ингаляционных препаратов особое значение имеет их эффективность. Для терапии туберкулеза конечным критерием эффективности считается снижение бактериальной нагрузки до уровня, при котором дальнейшее развитие инфекции становится невозможным. Ранняя бактерицидная активность (РБА) изониазида отражает динамику гибели микобактерий в первые двое суток лечения и рассчитывается как среднесуточное уменьшение числа колониеобразующих единиц (КОЕ) в мокроте (уравнение (12)):

$$\text{РБА} = \frac{[\log_{10} B_E(t_1) - \log_{10} B_E(t_2)]}{(t_2 - t_1)} \quad (12)$$

где $B_E(t_1)$ и $B_E(t_2)$ – количество внеклеточных бактерий, рассчитанное непосредственно перед введением дозы, в момент t_1 и t_2 соответственно [27].

Для описания действия изониазида на внеклеточную популяцию микобактерий использована фармакодинамическая модель (уравнение 13), предложенная в работе [1]. Она учитывает одновременно процессы роста и гибели бактерий, зависящие от концентрации препарата в среде:

$$\frac{dN}{d\tau} = K_{gmax} N \left(1 - \frac{N}{N_{max}}\right) \left(1 - \frac{C^{ag}}{C_{50}^{ag} + C^{ag}}\right) - K_{kmax} N \frac{C^{ak}}{C_{50}^{ak} + C^{ak}}, \quad (13)$$

где K_{gmax} – константа максимальной скорости роста бактерий, 0.03 ч^{-1} [28]; N_{max} – максимальное число бактерий, 10^9 [29]; ag и ak – эмпирические коэффициенты Хилла, определяющие степень крутизны сigmoidы, 6,07 и 1,27 соответственно [30]; C_{50}^{ag} , C_{50}^{ak} медианное значение эффективной концентрации препарата, 3,24 и 0,02 мг/л соответственно [30–31]; K_{kmax} – константа максимальной скорости гибели бактерий, $0,096 \text{ ч}^{-1}$ [31].

Результаты и обсуждение

Совместное решение ФК/ФД

Для сопоставления эффективности перорального и ингаляционного путей введения выполнено совместное ФК/ФД (фармакокинетическое / фармакодинамическое) моделирование при следующем режиме терапии: ежедневное введение 300 мг изониазида 1 раз в сутки. Для перорального пути доля доставленного препарата принята равной 1. Для ингаляционного введения рассмотрены два сценария осаждения в легких: респирабельная фракция составляет 60% (РФ = 0,6), что соответствует литературным данным о доле препарата, достигающего альвеол [10]; доставка полной дозы (РФ = 1).

На рисунке 5 показана динамика внеклеточной бактериальной популяции в течение 48 часов при дозировании 300 мг изониазида 1 раз в сутки. На рисунках 6–7 рассчитаны концентрации изониазида в эпителиальной легочной жидкости (ЛЖ) и плазме соответственно.

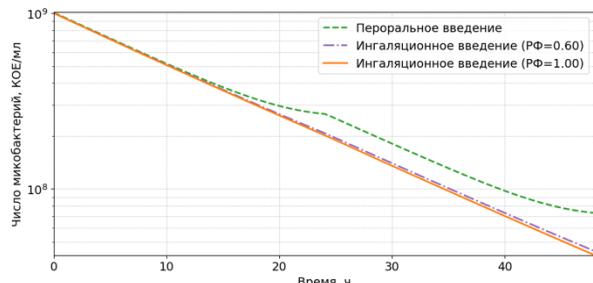


Рисунок 5. Динамика внеклеточной бактериальной нагрузки при ежедневном дозировании 300 мг изониазида в течение 48 ч: сравнение перорального и ингаляционного введения (РФ = 0,6; РФ = 1)

Figure 5. Dynamics of extracellular bacterial load during daily dosing of 300 mg of isoniazid over 48 h: comparison of oral and pulmonary administration (RF (respirable fraction) = 0,6; RF = 1)

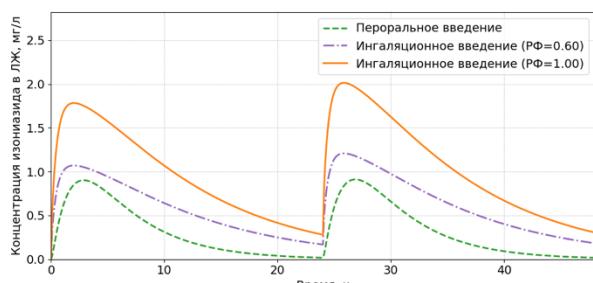


Рисунок 6. Концентрация изониазида в эпителиальной легочной жидкости (ЛЖ) при ежедневном дозировании 300 мг в течение 48 ч: сравнение перорального и ингаляционного введения (РФ = 0,6; РФ = 1)

Figure 6. Isoniazid concentration in epithelial lining fluid (ELF) during daily dosing of 300 mg over 48 h: comparison of oral and pulmonary administration (RF = 0,6; RF = 1)

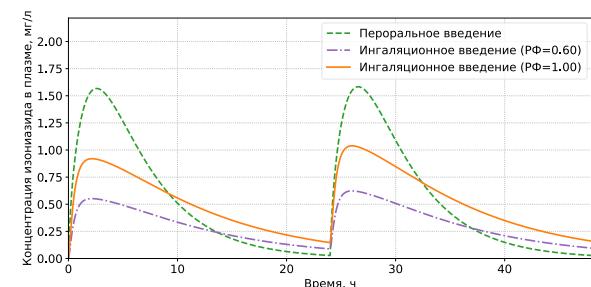


Рисунок 7. Концентрация изониазида в плазме при ежедневном дозировании 300 мг в течение 48 ч: сравнение перорального и ингаляционного введения (РФ = 0,6; РФ = 1)

Figure 7. Isoniazid concentration in plasma during daily dosing of 300 mg over 48 h: comparison of oral and pulmonary administration (RF = 0,6; RF = 1)

Согласно результатам моделирования (рисунки 5–7), ингаляционное введение 300 мг изониазида, независимо от доли доставляемого препарата, обеспечивает более высокие концентрации в эпителиальной легочной жидкости ($C_{\max} = 1,2\text{--}2,0$ мг/л) по сравнению с пероральным путем ($C_{\max} = 0,91$ мг/л), что приводит к более эффективному снижению численности внеклеточной бактериальной популяции. При этом концентрация в плазме при ингаляционной доставке существенно ниже $C_{\max} = 0,62\text{--}1,04$ мг/л (при пероральном введении $C_{\max} = 1,58$ мг/л), что указывает на снижение риска системных побочных эффектов. За первые двое суток ранняя бактерицидная активность изониазида составила: $\text{РБА}_{0\text{--}48} = 0,568 \log_{10} \text{КОЕ}/\text{мл}/\text{сут}$ (пероральное введение); $\text{РБА}_{0\text{--}48} = 0,677 \log_{10} \text{КОЕ}/\text{мл}/\text{сут}$ (ингаляционное введение, РФ = 0,6); $\text{РБА}_{0\text{--}48} = 0,688 \log_{10} \text{КОЕ}/\text{мл}/\text{сут}$ (ингаляционное введение, РФ = 1), что согласуется с опубликованными клиническими данными [32]. Общая экспозиция препарата в эпителиальной легочной жидкости ($\text{AUC}_{0\text{--}48}$) за 48 часов составила: $\text{AUC}_{0\text{--}48} = 15,31 \text{ мг}\cdot\text{ч}/\text{л}$ (пероральное введение), $\text{AUC}_{0\text{--}48} = 29,06 \text{ мг}\cdot\text{ч}/\text{л}$ (ингаляционное введение, РФ = 0,6); $\text{AUC}_{0\text{--}48} = 48,44 \text{ мг}\cdot\text{ч}/\text{л}$ (ингаляционное введение, РФ = 1), что свидетельствует о том, что в легких удерживается в 1,9–3,2 раза больше препарата по сравнению с пероральным введением.

На рисунке 8 приведены результаты вычислительного эксперимента 10-дневной терапии с ежедневным введением 300 мг изониазида 1 раз в сутки, которые подтверждают преимущество ингаляционного введения: снижение бактериальной нагрузки происходит быстрее, независимо от доли респирабельной фракции препарата.

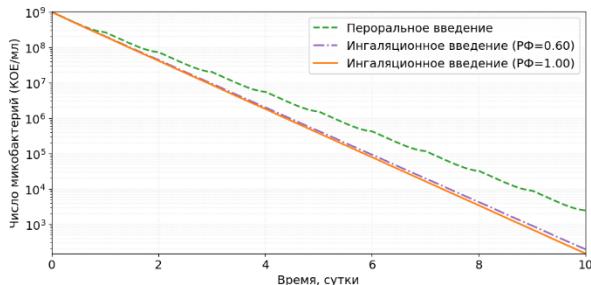


Рисунок 8. Динамика внеклеточной бактериальной нагрузки при ежедневном дозировании 300 мг изониазида в течение 10 суток: сравнение перорального и ингаляционного введения (РФ = 0,6; РФ = 1)

Figure 8. Dynamics of extracellular bacterial load during daily dosing of 300 mg of isoniazid over 10 days: comparison of oral and pulmonary administration (RF = 0,6; RF = 1)

На рисунке 9 представлена динамика внеклеточной бактериальной популяции при ингаляционном введении изониазида в диапазоне доз 15–450 мг (РФ = 0,6) при ежедневном дозировании в течение 30 суток. Диапазон доз выбран исходя из данных клинических исследований и дополнен промежуточными значениями [6].

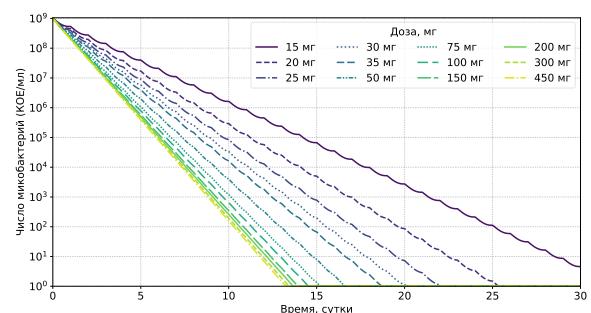


Рисунок 9. Совмещенная ФК/ФД модель: динамика численности *Mycobacterium tuberculosis* при ежедневном ингаляционном введении изониазида (15–450 мг) в течение 30 дней (РФ = 0,6)

Figure 9. Combined pharmacokinetics/ pharmacodynamics model: dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* population during daily pulmonary administration of isoniazid (15–450 mg) over 30 days (RF = 0,6)

Из рисунка 9 следует, что дозы 15–35 мг оказывают недостаточное подавление популяции *Mycobacterium tuberculosis*. В диапазоне доз 50–100 мг ранняя бактерицидная активность изониазида составила РБА₀₋₄₈ = 0,54–0,62 log₁₀ КОЕ/мл/сут и близка к максимальному значению (РБА₀₋₄₈^{max} = 0,69 log₁₀ КОЕ/мл/сут). Начиная с дозы 150 мг и выше прирост РБА₀₋₄₈ минимален (РБА₀₋₄₈ = 0,65–0,68 log₁₀ КОЕ/мл/сут), поэтому дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно.

Таким образом, рекомендуемый диапазон доз изониазида для ингаляционного введения составляет 50–100 мг/сут (при РФ = 0,6).

Заключение

С помощью совмещенной ФК/ФД модели в работе обоснована эффективность ингаляционного противотуберкулезного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида. Результаты моделирования показали, что по сравнению с пероральным путем ингаляционная доставка формирует более высокую локальную экспозицию в эпителиальной легочной жидкости при более низких концентрациях в плазме, что приводит к более выраженному снижению бактериальной нагрузки и минимизирует риск системных побочных эффектов. Расчет динамики внеклеточной бактериальной популяции при ингаляционном введении изониазида (15–450 мг) позволил определить оптимальную дозировку: 50–100 мг изониазида 1 раз в сутки (доля респираторной фракции 0,6), при которой достигаются значения ранней бактерицидной активности близкие к максимальным.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках научной тематики FSSM-2025-0003.

Литература

- 1 Lalande L., Bourguignon L., Maire P., Goutelle S. Mathematical modeling and systems pharmacology of tuberculosis: Isoniazid as a case study // J. Theor. Biol. 2016. V. 399. P. 43–52. doi: 10.1016/j.jtbi.2016.03.038.
- 2 Всемирная организация здравоохранения. Всемирная статистика здравоохранения 2025: мониторинг здоровья в целях достижения Целей устойчивого развития. Женева: WHO, 2025. 337 с.
- 3 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Женева: WHO, 2023.
- 4 Mehta P., Bothiraja C., Kadam S., Pawar A. Potential of dry powder inhalers for tuberculosis therapy: facts, fidelity and future // Artif. Cells Nanomed. Biotechnol. 2018. V. 46. Suppl. 1. P. S791–S806. doi: 10.1080/21691401.2018.1457531.
- 5 Borghardt J.M., Kloft C., Sharma A. Inhaled therapy in respiratory disease: the complex interplay of pulmonary kinetic processes // Can. Respir. J. 2018. V. 2018. P. 2732017. doi: 10.1155/2018/2732017.
- 6 Parumasivam T., Chang R., Abdelghany S., Ye T., Britton W., Chan H. Dry powder inhalable formulations for anti-tubercular therapy // Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. V. 102. P. 83–101. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.015.
- 7 Fernandes G.F.S., Salgado H.R.N., Santos J.L. Isoniazid: a review of characteristics, properties and analytical methods // Crit. Rev. Anal. Chem. 2017. V. 47. № 4. P. 298–308. doi: 10.1080/10408347.2016.1264193.
- 8 Grenha A., Alves A.D., Guerreiro F. et al. Inhalable locust bean gum microparticles co-associating isoniazid and rifabutin: Therapeutic assessment in a murine model of tuberculosis infection // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2020. V. 147. P. 38–44. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.11.011.

- 9 Mo P., Hatanaka Y., Furukawa S., Takase M., Yamanaka S., Doi M., Kämäriinen T., Uchiyama H., Kadota K., Tozuka Y. Cocrystal formulation design of 4-aminosalicylic acid and isoniazid via spray-drying based on a ternary phase diagram toward simultaneous pulmonary delivery // *Powder Technol.* 2024. V. 445. P. 120126. doi: 10.1016/j.powtec.2023.120126.
- 10 Nainwal N., Sharma Y., Jakhmola V. Dry powder inhalers of antitubercular drugs // *Tuberculosis*. 2022. V. 135. P. 102228. doi: 10.1016/j.tube.2022.102228.
- 11 Reddy K., Naraharisetti L., Prasanna V. Excipient-free inhalable combination shell-core microparticles with clofazimine as shell for extended pulmonary retention of isoniazid in core // *Int. J. Pharm.* 2025. V. 672. P. 125310. doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.125310.
- 12 Shao Z., Tam K., Achalla V., Woon E., Mason A., Chow S., Yam J. Synergistic combination of antimicrobial peptide and isoniazid as inhalable dry powder formulation against multi-drug resistant tuberculosis // *Int. J. Pharm.* 2024. V. 654. P. 123960. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123960.
- 13 Singh A., Verma R., Mukker J., Jadav A., Muttal P., Sharma R., Mohan M., Agrawal A. Inhalable particles containing isoniazid and rifabutin as adjunct therapy for safe, efficacious and relapse-free cure of experimental animal tuberculosis in one month // *Tuberculosis*. 2021. V. 128. P. 102081. doi: 10.1016/j.tube.2021.102081.
- 14 Muliaditan M., Teutonico D., Ortega-Muro F., Ferrer S., Della Pasqua O. Prediction of lung exposure to anti-tubercular drugs using plasma pharmacokinetic data: implications for dose selection // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022. V. 173. P. 106163. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106163.
- 15 Imran M., Alzahrani H.A., Elmagzoub R.M. et al. A Systems Biology Approach to Elucidating Functional and Genomic Signatures in Host-Pathogen Interactions of Triple Infections: Tuberculosis, HIV, and SARS-CoV-2 // *J. Pure Appl. Microbiol.* 2025. V. 19. № 2. P. 1024–1041. doi: 10.22207/JPAM.19.2.27.
- 16 Otalvaro J.D., Hernandez A.M., Rodriguez C.A. et al. Population pharmacokinetic models of antituberculosis drugs in patients: A systematic critical review // *Ther. Drug Monit.* 2021. V. 43. № 1. P. 108–115. doi: 10.1097/FTD.0000000000000809.
- 17 Gumbo T., Angulo-Barturen I., Ferrer-Bazaga S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic and dose-response relationships of antituberculosis drugs: recommendations and standards for industry and academia // *J. Infect. Dis.* 2015. V. 211. Suppl. 3. P. S96–S106. doi: 10.1093/infdis/jiu610.
- 18 Lake M.A., Adams K.N., Nie F. et al. The human proton pump inhibitors inhibit *Mycobacterium tuberculosis* rifampicin efflux and macrophage-induced rifampicin tolerance // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2023. V. 120. № 7. e2215512120. doi: 10.1073/pnas.2215512120.
- 19 Pasipanodya J., Gumbo T. An oracle: antituberculosis pharmacokinetics-pharmacodynamics, clinical correlation, and clinical trial simulations to predict the future // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. V. 55. № 1. P. 24–34. doi: 10.1128/AAC.00510-10.
- 20 Lalande L., Bourguignon L., Bihari S., Maire P., Neely M., Jelliffe R., Goutelle S. Population modeling and simulation study of the pharmacokinetics and antituberculosis pharmacodynamics of isoniazid in lungs // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. V. 59. № 9. P. 5181–5189. doi: 10.1128/AAC.00586-15.
- 21 Щербакова Л.А., Петрикова Е.А., Гордиенко М.Г., Сафаров Р.Р., Щекотихин А.Е. Исследование влияния полимерной матрицы и технологических параметров распылительной сушки на свойства порошковой ингаляционной композиции // Вестник Тамбовского государственного технического университета. 2024. Т. 30. № 4. С. 687–696. doi: 10.17277/vestnik.2024.04.pp.687-696.
- 22 Саитгареева А.И., Абрамов А.А., Щербакова Л.А., Гордиенко М.Г. Разработка конструкции дозирующего порошкового ингалятора // Успехи в химии и химической технологии. 2024. Т. 38. № 9. С. 74–76.
- 23 Щербакова Л.А., Петрикова Е.К., Гордиенко М.Г. Применение поликарбоната и полимолочной кислоты для получения ингаляционных композиций // Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения: материалы XXI Международной научно-практической конференции. 2025. С. 329–334.
- 24 Prideaux B., Via L.E., Zimmerman M.D., Eum S., Sarathy J., O'Brien P., Chen C., Kaya F., Weiner D.M., Chen P., Song T., Lee M., Shim T., Cho J.S., Kim W., Cho S.N., Olivier K.N., Barry C.E., Dartois V. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions // *Nat. Med.* 2015. V. 21. № 10. P. 1223–1227. doi: 10.1038/nm.3937.
- 25 Peloquin C.A., Jaresko G.S., Yong C.L., Keung A.C., Bulpitt A.E., Jelliffe R.W. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. V. 41. № 12. P. 2670–2679. doi: 10.1128/AAC.41.12.2670.
- 26 Miranda M.S., Rodrigues M.T., Domingues M.A., Torrado E., Reis R.L., Pedrosa J., Gomes M.E. Exploring inhalable polymeric dry powders for anti-tuberculosis drug delivery // *Mater. Sci. Eng. C.* 2018. V. 93. P. 1090–1103. doi: 10.1016/j.msec.2018.08.016.
- 27 Donald P.R., Sirgel F.A., Venter A., Parkin D.P., Seifart H.I., van de Wal B.W. Early bactericidal activity of antituberculosis agents // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2003. V. 1. № 1. P. 141–155. doi: 10.1586/14787210.1.1.141.
- 28 Manca C., Tsanova L., Barry C.E., Bergtold A., Freeman S., Haslett P.A., Musser J.M., Freedman V.H., Kaplan G. *Mycobacterium tuberculosis* CDC1551 induces a more vigorous host response in vivo and in vitro, but is not more virulent than other clinical isolates // *J. Immunol.* 1999. V. 162. № 11. P. 6740–6746. doi: 10.4049/jimmunol.162.11.6740.
- 29 Herrera M.T., Guzmán-Beltrán S., Bobadilla K. et al. Human pulmonary tuberculosis: understanding the immune response in the bronchoalveolar system // *Biomolecules*. 2022. V. 12. № 8. P. 1148. doi: 10.3390/biom12081148.
- 30 Gumbo T., Louie A., Liu W., Ambrose P.G., Bhavnani S.M., Brown D., Drusano G.L. Isoniazid's bactericidal activity ceases because of the emergence of resistance, not depletion of *Mycobacterium tuberculosis* in the log phase of growth // *J. Infect. Dis.* 2007. V. 195. № 2. P. 194–201. doi: 10.1086/510247.
- 31 Boorgula G.D., Singh S., Shankar P. et al. Isoniazid pharmacokinetics/pharmacodynamics as monotherapy and in combination regimen in the hollow fiber system model of *Mycobacterium kansasii* // *Tuberculosis*. 2023. V. 138. P. 102289. doi: 10.1016/j.tube.2022.102289.
- 32 Thomas L., Raju A.P., Chaithra M.S.S. et al. Influence of N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotype/single nucleotide polymorphisms on clearance of isoniazid in tuberculosis patients: a systematic review of population pharmacokinetic models // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2022. V. 78. № 10. P. 1535–1553. doi: 10.1007/s00228-022-03350-x.

References

- 1 Lalande L., Bourguignon L., Maire P., Goutelle S. Mathematical modeling and systems pharmacology of tuberculosis: Isoniazid as a case study. *J. Theor. Biol.* 2016. vol. 399. pp. 43–52. doi: 10.1016/j.jtbi.2016.03.038.
- 2 World Health Organization. World health statistics 2025: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: WHO; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381418/9789240110496-eng.pdf> (Accessed June 29, 2025).

- 3 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. 1st ed. Geneva: WHO; 2023.
- 4 Mehta P., Bothiraja C., Kadam S., Pawar A. Potential of dry powder inhalers for tuberculosis therapy: facts, fidelity and future. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018. vol. 46, suppl. 1. pp. S791-S806. doi:10.1080/21691401.2018.1457531.
- 5 Borghardt J.M., Kloft C., Sharma A. Inhaled therapy in respiratory disease: the complex interplay of pulmonary kinetic processes. *Can. Respir. J.* 2018. vol. 2018. 2732017. doi:10.1155/2018/2732017.
- 6 Parumasivam T., Chang R., Abdelghany Sh., Ye T., Britton W., Chan H. Dry powder inhalable formulations for anti-tubercular therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016. vol. 102. pp. 83–101. doi:10.1016/j.addr.2016.04.015.
- 7 Fernandes G.F.D.S., Salgado H.R.N., Santos J.L.D. Isoniazid: a review of characteristics, properties and analytical methods. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2017. vol. 47, no. 4. pp. 298–308. doi:10.1080/10408347.2016.1264193.
- 8 Verma R.K., Kaur J., Kumar K., Yadav A.B., Misra A. Intracellular time course, pharmacokinetics, and biodistribution of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. vol. 52, no. 9. pp. 3195–3201. doi:10.1128/AAC.01562-07.
- 9 Mo P., Hatanaka Y., Furukawa S., Takase M., Yamanaka S., Doi M., Kämäärinen T., Uchiyama H., Kadota K., Tozuka Y. Cocrystal formulation design of 4-aminosalicylic acid and isoniazid via spray-drying based on a ternary phase diagram toward simultaneous pulmonary delivery. *Powder Technol.* 2024. vol. 445. 120126. doi:10.1016/j.powtec.2023.120126.
- 10 Nainwal N., Sharma Y., Jakhmola V. Dry powder inhalers of antitubercular drugs. *Tuberculosis.* 2022. vol. 135. 102228. doi: 10.1016/j.tube.2022.102228.
- 11 Reddy K., Naraharisetti L., Prasanna V. Excipient-free inhalable combination shell-core microparticles with clofazimine as shell for extended pulmonary retention of isoniazid in core. *Int. J. Pharm.* 2025. vol. 672. 125310. doi:10.1016/j.ijpharm.2025.125310.
- 12 Shao Z., Tam K., Achalla V., Woon E., Mason A., Chow S., Yam J. Synergistic combination of antimicrobial peptide and isoniazid as inhalable dry powder formulation against multi-drug resistant tuberculosis. *Int. J. Pharm.* 2024. vol. 654. 123960. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123960.
- 13 Singh A., Verma R., Mukker J., Jadav A., Muttal P., Sharma R., Mohan M., Agrawal A. Inhalable particles containing isoniazid and rifabutin as adjunct therapy for safe, efficacious and relapse-free cure of experimental animal tuberculosis in one month. *Tuberculosis.* 2021. vol. 128. 102081. doi:10.1016/j.tube.2021.102081.
- 14 Muliaditan M., Teutonico D., Ortega-Muro F., Ferrer S., Della Pasqua O. Prediction of lung exposure to anti-tubercular drugs using plasma pharmacokinetic data: implications for dose selection. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022. vol. 173. 106163. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106163.
- 15 Young D., Stark J., Kirschner D. Systems biology of persistent infection: tuberculosis as a case study. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. vol. 6. pp. 520–528. doi:10.1038/nrmicro1917.
- 16 Goutelle S., Bourguignon L., Maire P.H., Van Guilder M., Conte J.E., Jelliffe R.W. Population modeling and Monte Carlo simulation study of the pharmacokinetics and antituberculosis pharmacodynamics of rifampin in lungs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. vol. 53. pp. 2974–2981. doi:10.1128/AAC.01520-08.
- 17 Gumbo T., Angulo-Barturen I., Ferrer-Bazaga S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic and dose-response relationships of antituberculosis drugs: recommendations and standards for industry and academia. *J Infect Dis.* 2015; 211 Suppl 3:S96-S106. doi: 10.1093/infdis/jiu610.
- 18 Gumbo T., Angulo-Barturen I., Ferrer-Bazaga S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic and dose-response relationships of antituberculosis drugs: recommendations and standards for industry and academia. *J. Infect. Dis.* 2015. vol. 211, suppl. 3. pp. S96-S106. doi: 10.1093/infdis/jiu610.
- 19 Gumbo T., Louie A., Deziel M.R., Liu W., Parsons L.M., Salfinger M., Drusano G.L. Concentration-dependent *Mycobacterium tuberculosis* killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. vol. 51. pp. 3781–3788. doi: 10.1128/AAC.01533-06.
- 20 Pasipanodya J., Gumbo T. An oracle: antituberculosis pharmacokinetics-pharmacodynamics, clinical correlation, and clinical trial simulations to predict the future. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. vol. 55. pp. 24–34. doi:10.1128/AAC.00510-10.
- 21 Lalande L., Bourguignon L., Bihari S., Maire P., Neely M., Jelliffe R., Goutelle S. Population modeling and simulation study of the pharmacokinetics and antituberculosis pharmacodynamics of isoniazid in lungs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. vol. 59. pp. 5181–5189. doi:10.1128/AAC.00586-15
- 22 Shcherbakova L.A., Petrikova E.A., Gordienko M.G., Safarov R.R., Shchekotikhin A.E. A study of the influence of polymer matrix and process parameters of spray drying on the properties of powder inhalation composition. *Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta.* 2024. vol. 30, no. 4. pp. 687–696. (in Russian).
- 23 Saitgareeva A.I., Abramov A.A., Shcherbakova L.A., Gordienko M.G. Development of a dosing dry powder inhaler. XX International Congress of Young Scientists in Chemistry and Chemical Technology. 2024. vol. 38, no. 9. pp. 74–76. (in Russian).
- 24 Shcherbakova L.A., Petrikova E.K., Gordienko M.G. Application of polycaprolactone and polylactic acid for obtaining inhalation compositions. Proceedings of the XXI International Scientific and Practical Conference “New Polymeric Composite Materials. Mikitaev Readings”. 2025. p. 329. (in Russian).
- 25 Prideaux B., Via L.E., Zimmerman M.D., Eum S., Sarathy J., O’Brien P., Chen C., Kaya F., Weiner D.M., Chen P., Song T., Lee M., Shim T., Cho J.S., Kim W., Cho S.N., Olivier K.N., Barry C.E., Dartois V. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat. Med.* 2015. vol. 21, no. 10. pp. 1223–1227. doi:10.1038/nm.3937.
- 26 Peloquin C.A., Jaresko G.S., Yong C.L., Keung A.C., Bulpitt A.E., Jelliffe R.W. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. vol. 41, no. 12. pp. 2670–2679. doi: 10.1128/AAC.41.12.2670.
- 27 Miranda M.S., Rodrigues M.T., Domingues M.A., Torrado E., Reis R.L., Pedrosa J., Gomes M.E. Exploring inhalable polymeric dry powders for anti-tuberculosis drug delivery. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2018. vol. 93. pp. 1090–1103. doi: 10.1016/j.msec.2018.08.016.
- 28 Donald P.R., Sirgel F.A., Venter A., Parkin D.P., Seifart H.I., van de Wal B.W. Early bactericidal activity of antituberculosis agents. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2003. vol. 1, no. 1. pp. 141–155. doi:10.1586/14787210.1.1.141.
- 29 Manca C., Tsanova L., Barry C.E., Bergtold A., Freeman S., Haslett P.A., Musser J.M., Freedman V.H., Kaplan G. *Mycobacterium tuberculosis* CDC1551 induces a more vigorous host response in vivo and in vitro, but is not more virulent than other clinical isolates. *J. Immunol.* 1999. vol. 162, no. 11. pp. 6740–6746. doi:10.4049/jimmunol.162.11.6740.
- 30 Marino S., Kirschner D.E. The human immune response to *Mycobacterium tuberculosis* in lung and lymph node. *J. Theor. Biol.* 2004. vol. 227. pp. 463–486. doi: 10.1016/j.jtbi.2003.11.023.

31 Gumbo T., Louie A., Liu W., Ambrose P.G., Bhavnani S.M., Brown D., Drusano G.L. Isoniazid's bactericidal activity ceases because of the emergence of resistance, not depletion of *Mycobacterium tuberculosis* in the log phase of growth. *J. Infect. Dis.* 2007. vol. 195, no. 2. pp. 194–201. doi: 10.1086/510247.

32 Jayaram R., Shandil R.K., Gaonkar S., Kaur P., Suresh B.L., Mahesh B.N., Jayashree R., Nandi V., Bharath S., Kantharaj E., Balasubramanian V. Isoniazid pharmacokinetics-pharmacodynamics in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. vol. 48. pp. 2951–2957. doi:10.1128/AAC.48.8.2951–2957.2004.

33 Donald P.R., Sirgel F.A., Venter A., Parkin D.P., Seifart H.I., van de Wal B.W., Werely C., van Helden P.D., Maritz J.S. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. *Clin. Infect. Dis.* 2004. vol. 39. pp. 1425–1430. doi: 10.1086/424519.

Сведения об авторах

Лариса А. Щербакова инженер, кафедра химического и фармацевтического инжиниринга, Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., д. 9, г. Москва, 125047, Россия, shcherbakova.la@muctr.ru

 <https://orcid.org/0009-0006-4437-2430>

Екатерина А. Петрикова магистр, кафедра химического и фармацевтического инжиниринга, Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., д. 9, г. Москва, 125047, Россия, 190197@muctr.ru

 <https://orcid.org/0009-0008-4428-7927>

Руслан Р. Сафаров Директор по развитию производства, ООО ТД “ХИММЕД”, ООО ТД “ХИММЕД”, Каширское шоссе, д. 3, к. 2, стр. 4/9, Москва, 115230, Россия, safarov.r.r@muctr.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0342-0049>

Мария Г. Гордиенко д.т.н., профессор, кафедра химического и фармацевтического инжиниринга, Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., д. 9, г. Москва, 125047, Россия, gordienko@muctr.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8485-9861>

Вклад авторов

Лариса А. Щербакова выполнение расчётов, написание текста статьи и ответственность за plagiat

Екатерина А. Петрикова обзор литературных источников по исследуемой проблеме

Руслан Р. Сафаров консультация в ходе исследования

Мария Г. Гордиенко корректировка текста статьи, анализ результатов

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about authors

Larisa A. Shcherbakova engineer, chemical and pharmaceutical engineering department, FSBEI HE D.I. Mendelev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya sq., 9 Moscow, 125047, Russia, shcherbakova.la@muctr.ru

 <https://orcid.org/0009-0006-4437-2430>

Ekaterina A. Petrikova master, chemical and pharmaceutical engineering department, FSBEI HE D.I. Mendelev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya sq., 9 Moscow, 125047, Russia, 190197@muctr.ru

 <https://orcid.org/0009-0008-4428-7927>

Ruslan R. Safarov director of production development, OOO TD “KHIMMED”, OOO TD “KHIMMED”, Kashirskoe shosse, 3, bldg. 2, building 4/9, Moscow, 115230, Russia, safarov.r.r@muctr.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0342-0049>

Maria G. Gordienko Dr. Sci. (Engin.), professor, chemical and pharmaceutical engineering department, FSBEI HE D.I. Mendelev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya sq., 9 Moscow, 125047, Russia, gordienko@muctr.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8485-9861>

Contribution

Larisa A. Shcherbakova performed computations, wrote the manuscript and is responsible for plagiarism

Ekaterina A. Petrikova review of the literature on an investigated problem

Ruslan R. Safarov consultation during the study

Maria G. Gordienko correct it before filing in editing, analysis of results

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Поступила 11/08/2025	После редакции 02/09/2025	Принята в печать 15/09/2025
Received 11/08/2025	Accepted in revised 02/09/2025	Accepted 15/09/2025